

L1 ANSWER 1 OF 1 WPIDS COPYRIGHT 2002 DERWENT INFORMATION LTD

AN 1997-481673 [45] WPIDS

DNC C1997-153190

TI New tri cyclic azepine derivatives inhibit cell-cell and cell-matrix interactions - useful as platelet aggregation inhibitors and in treatment of e.g. thrombosis, cerebrovascular diseases etc..

DC B02

IN AUSTEL, V; GUTH, B; HIMMELSBACH, F; LINZ, G; PIEPER, H; WEISENBERGER, J

PA (THOM) THOMAE GMBH KARL

CYC 1

PI DE-19612376 A1 19971002 (199745)* 32p <--

ADT DE-19612376 A1 1996DE-1012376 19960328

PRAI 1996DE-1012376 19960328

AN 1997-481673 [45] WPIDS

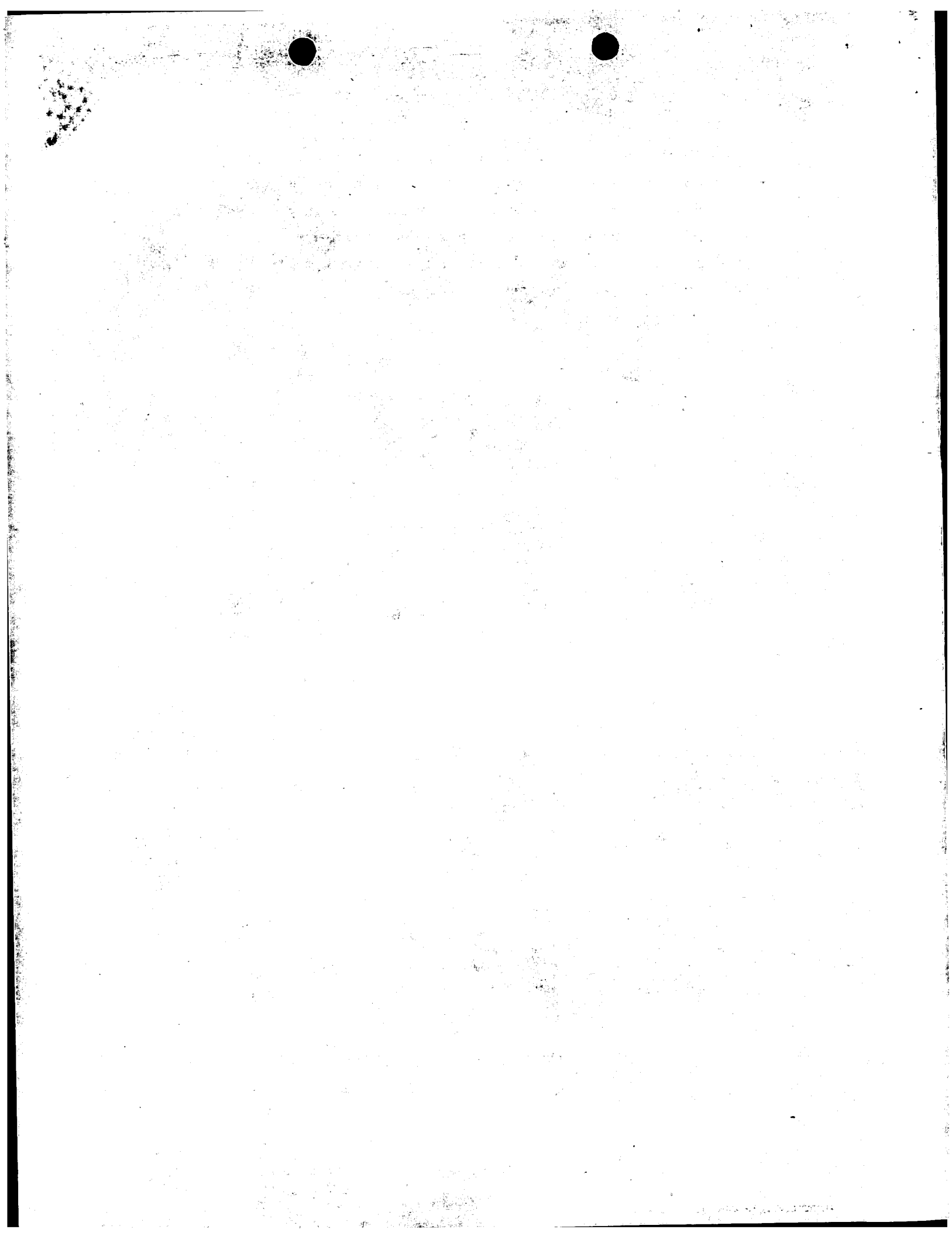
AB DE 19612376 A UPAB: 19971113

Tricyclic azepine derivatives of formula (I) and their tautomers, stereoisomers and salts are new: R1, R3 = H, 1-3C alkyl, aryl, OH, 1-3C alkoxy, CN, COOH etc.; R2, R4, R6, R8 = H or 1-3C alkyl; or R1+R2 or R3+R4 = O; R5, R7 = H, 1-3C alkyl, aryl, COOH, 1-3C alkoxycarbonyl, CONH2 or mono- or di 1-3C alkylaminocarbonyl; R9 = H, 1-8C alkyl, 3-7C cycloalkyl, substituted 1-3C alkyl etc.; X1, X2 = N or CRa; Ra = H, F, Cl, Br, I, 1-3C alkyl, CF3, 1-3C alkoxy or CN; Z1 = CH, Z2 = O, S, CH2, CO or NRb and Z3 = NRc or CRc (sic); or Z1 = CRb, Z2 = O, CH2 or NRb and Z3 = O or CH2; Rb = H, 1-6C alkyl, 3-7C cycloalkyl, or substituted 1-3C alkyl; Rc = H, 1-6C alkyl, 2-7C alkoxycarbonyl, 5-7C cycloalkoxycarbonyl or mono- or di-1-3C alkylaminocarbonyl etc.; A = a bond, 1-6C alkylene, (CH2)kO etc., provided that O or N atoms are not bonded to a heteroatom in D; k = 1-3; D = 4-7C cycloalkylene (optionally substituted), 4-6C azacycloalkylene (optionally substituted and optionally with an oxo alpha to the N), 4-5C diazacycloalkylene (optionally substituted and optionally with an oxo group alpha to the N atoms) or phenylene (optionally substituted); E = a bond or optionally substituted 1-6C alkylene; G = OH, 1-8C alkoxy, aryl(1-3C)alkoxy etc.) etc..

USE - (I) inhibit cell-cell and cell-matrix interactions, especially

platelet aggregation, and can be used to treat e.g. thrombosis, cerebrovascular diseases, pulmonary embolism, myocardial infarct, arteriosclerosis, osteoporosis and tumour metastasis. They can also be used as adjuvant therapy in clot lysis, surgery and therapy of shock, psoriasis, diabetes and inflammation. Unit doses may be 0.1-30 mg/kg, preferably 1-15 mg/kg, given 1-4 times a day.

Dwg.0/0





19 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

12 Off nlegungsschrift
10 DE 196 12 376 A 1

21 Aktenzeichen: 196 12 376.3
22 Anmeldetag: 28. 3. 96
43 Offenlegungstag: 2. 10. 97

51 Int. Cl.⁸:
C 07 D 487/04
C 07 D 491/04
C 07 D 491/056
C 07 D 513/04
C 07 D 223/16
A 61 K 31/55
// (C07D 487/04,
223:00,235:00) (C07D
491/04,223:00,
263:00) (C07D
491/056,223:00,
317:00) (C07D
513/04,223:00,
277:00)

DE 196 12 376 A 1

71 Anmelder:

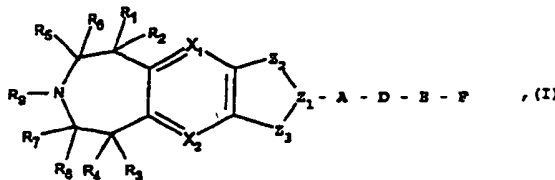
Dr. Karl Thomae GmbH, 88400 Biberach, DE

72 Erfinder:

Himmelsbach, Frank, Dipl.-Chem. Dr., 88441
Mittelbiberach, DE; Pieper, Helmut, Dipl.-Chem. Dr.,
88400 Biberach, DE; Austel, Volkhard, Prof.
Dipl.-Chem. Dr., 88400 Biberach, DE; Linz, Günter,
Dipl.-Chem. Dr., 88441 Mittelbiberach, DE; Guth,
Brian, Dr., 88447 Warthausen, DE; Weisenberger,
Johannes, Dipl.-Chem. Dr., 88400 Biberach, DE

54 Tricyclische Azepinderivate, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und Verfahren zu ihrer Herstellung

57 Die vorliegende Erfindung betrifft tricyclische Azepinderivate der allgemeinen Formel



in der
R₁ bis R₈, X₁, X₂, A, D, E und F wie im Anspruch 1 definiert
sind, deren Tautomere, deren Stereoisomere einschließlich
deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren
physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder
organischen Säuren oder Basen, welche wertvolle pharma-
kologische Eigenschaften aufweisen, vorzugsweise aggrega-
tionshemmende Wirkungen, diese Verbindungen enthalten-
de Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer
Herstellung.

DE 196 12 376 A 1

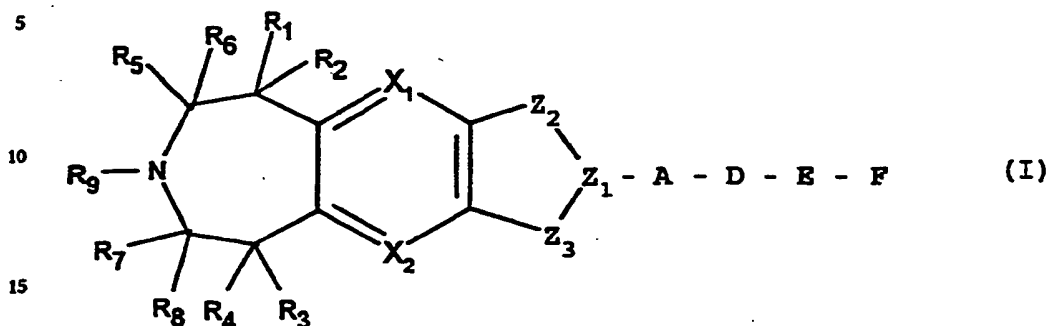
Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

BUNDESDRUCKEREI 08. 97 702 040/329

43/27

Beschreibung

Die Erfindung betrifft tricyclische Azepinderivate der allgemeinen Formel



deren Tautomere, deren Stereoisomere einschließlich deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, vorzugsweise aggregationshemmende Wirkungen, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung.

In der obigen allgemeinen Formel I bedeutet

R₁ und R₃, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl-, Aryl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Cyano-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylgruppe,

R₂, R₄, R₆ und R₈, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe oder

R₁ zusammen mit R₂ oder R₃ zusammen mit R₄ jeweils auch ein Sauerstoffatom,

R₅ und R₇, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl-, Aryl-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylgruppe,

R₉ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₈-Alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl- oder C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine Arylgruppe substituierte C₃₋₆-Alkenyl- oder C₃₋₆-Alkynylgruppe, wobei die Alkenyl- und Alkynylgruppe jeweils nicht über den Vinyl- oder Ethinylteil mit dem Stickstoffatom verbunden sein kann, eine Aryl-C₁₋₃-alkyl-, Heteroaryl-C₁₋₃-alkyl-, Hydroxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₃-alkyl-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylcarbonylamino-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkylcarbonylamino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylsulfonylamino-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkylsulfonylamino-C₁₋₃-alkyl-, Cyano-C₁₋₃-alkyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, C₁₋₃-alkyl-, Aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Arylmethoxycarbonyl-, Formyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl-, 2,2,2-Trifluorethyl-, Amidino- oder R₁₀CO-O-(R₁₁CR₁₂)-O-CO-Gruppe, in der

R₁₀ eine C₁₋₈-Alkyl-, C₅₋₇-Cycloalkyl-, Aryl- oder Aryl-C₁₋₃-alkylgruppe,

R₁₁ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl-, C₅₋₇-Cycloalkyl- oder Arylgruppe und

R₁₂ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe darstellen,

X₁ und X₂, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Stickstoffatom oder eine durch den Rest R₄ substituierte Methingruppe, in der R₄ jeweils ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodat, eine C₁₋₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkoxy- oder Cyanogruppe darstellt,

Z₁ eine Methingruppe,

Z₂ ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Methylen- oder Carbonylgruppe oder eine durch den Rest R₆ substituierte Iminogruppe und

Z₃ ein Stickstoffatom oder eine durch den Rest R₆ substituierte Methingruppe oder

Z₁ eine >CR₆-Gruppe,

Z₂ ein Sauerstoffatom, eine Methylengruppe oder eine durch der Rest R₆ substituierte Iminogruppe und

Z₃ ein Sauerstoffatom oder eine Methylengruppe, in denen

R₆ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₆-Alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-, Aryl-C₁₋₃-alkyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₆-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe und

R₆ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₆-Alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-, Carboxy-, C₁₋₆-Alkoxy-carbonyl-, C₅₋₇-Cycloalkoxy-carbonyl-, Cyano-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylgruppe darstellen,

A eine Bindung, eine geradkettige oder verzweigte C₁₋₆-Alkylengruppe,

eine -(CH₂)₁-O-, -(CH₂)_m-CO-, -CO-(CH₂)₁-, -(CH₂)_m-CO-NR₆-, -CO-NR₆-(CH₂)₁- oder

-(CH₂)₁-NR₆-CO-Gruppe, in denen das Sauerstoff- oder Stickstoffatom nicht mit einem Heteroatom des Restes D verknüpft sein kann sowie

R₆ wie vorstehend erwähnt definiert ist,

l die Zahl 1, 2 oder 3 und

m die Zahl 0, 1 oder 2 darstellen,
D eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituierte C₄₋₇-Cycloalkylengruppe,
eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen oder durch eine Arylgruppe substituierte
C₅₋₇-Cycloalkylengruppe, in der eine >CH-Einheit durch ein Stickstoffatom ersetzt ist, wobei in den v
stehend erwähnten 5- bis 7-gliedrigen Ringen j weils eine zu einem Stickstoffatom benachbarte M
thylengruppe 5
zusätzlich durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,
eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen oder durch eine Arylgruppe substituierte
C₆₋₇-Cycloalkylengruppe, in der zwei 1,4-ständige >CH-Einheiten jeweils durch ein Stickstoffatom ersetzt sind,
und wobei zusätzlich in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Ringen jeweils eine zu einem Stickstoff-
atom benachbarte Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann, oder 10
eine Phenylengruppe, die durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch C₁₋₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-,
C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Nitro-, Cyano-, Carboxy-, C₁₋₆-Alkoxycar-
bonyl-, C₅₋₇-Cycloalkoxycarbonyl-, Aryl-C₁₋₃-alkoxy-, Carboxy-C₁₋₃-alkoxy-, C₁₋₆-Alkoxycarbonyl
-C₁₋₃-alkoxy- oder C₅₋₇-Cycloalkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkoxygruppen mono- oder disubstituiert sein kann, wo-
bei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, 15
E eine Bindung, eine geradkettige oder verzweigte C₁₋₆-Alkylengruppe, die durch eine C₁₋₆-Alkyl-, C₂₋₄-Alke-
nyl-, C₂₋₄-Alkyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Aryl-, Pyridyl-,
R₅-CO-NR₄-, R₅O-CO-NR₄-, R₄-SO₂-NR₄-, ArylSO₂-NR₄- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-CO-
NR₄-Gruppe substituiert sein kann, in denen
R₅ wie vorstehend erwähnt definiert ist und 20
R₄ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₆-Alkyl- oder C₅₋₇-Cycloalkylgruppe darstellt,
und F eine Carbonylgruppe, die durch eine Hydroxy-, C₁₋₆-Alkoxy-, Aryl-C₁₋₃-alkoxy- oder R₁₃O-Gruppe
substituiert ist, wobei
R₁₃ eine C₄₋₇-Cycloalkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-, C₉₋₁₂-Benzocycloalkyl- oder Arylgruppe darstellt,
oder eine R₁₄CO-O-CHR₁₅-O-CO-Gruppe, in der 25
R₁₄ eine C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, C₅₋₇-Cycloalkyl-, C₅₋₇-Cycloalkoxy-, Aryl-, Aryloxy-, Aryl-C₁₋₃-alkyl-
oder Aryl-C₁₋₃-alkoxygruppe und
R₁₅ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe darstellen,
wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde,
unter den bei der Definition der vorstehenden Reste erwähnten Arylteilen eine Phenylgruppe, die durch Fluor-, 30
Chlor- oder Bromatome, durch C₁₋₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylami-
no-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Nitro-, Cyano-, Carboxy-, C₁₋₆-Alkoxycarbonyl-, C₃₋₇-Cycloalkoxycarbonyl-, Phe-
nyl-C₁₋₃-alkoxy-, C₁₋₆-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkoxy- oder C₅₋₇-Cycloalkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkoxygruppen
mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, zu verstehen
ist. 35
Bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen
R₁ und R₃, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl-, Aryl-,
Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Cyano-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl- oder Aminocarbonylgruppe,
R₂, R₄, R₆ und R₈, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkyl-
gruppe oder 40
R₁ zusammen mit R₂ oder R₃ zusammen mit R₄ jeweils auch ein Sauerstoffatom,
R₅ und R₇, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl-, Aryl-,
Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl- oder Aminocarbonylgruppe,
R₉ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₆-Alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-, Aryl-C₁₋₃-alkyl-,
Heteroaryl-C₁₋₃-alkyl-, Hydroxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₃-alkyl-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino- 45
C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, Cyano-C₁₋₃-alkyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkoxycarbo-
nyl-C₁₋₃-alkyl-, Aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Aryl-methyloxycarbonyl-, Formyl-, Acetyl-,
Trifluoracetyl-, Amidino- oder R₁₀CO-O-(R₁₁CR₁₂)-O-CO-Gruppe, in der
R₁₀ eine C₁₋₆-Alkyl-, C₅₋₇-Cycloalkyl- oder Aryl-C₁₋₃-alkylgruppe,
R₁₁ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe und 50
R₁₂ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe darstellen,
X₁ und X₂ jeweils eine durch den Rest R₄ substituierte Methingruppe, in der
R₄ jeweils ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C₁₋₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkoxy-
oder Cyanogruppe darstellt, 55
Z₁ eine Methingruppe,
Z₂ ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine durch den Rest R₆ substituierte Iminogruppe und
Z₃ ein Stickstoffatom oder eine durch den Rest R₆ substituierte Methingruppe oder
Z₁ eine >CR₆-Gruppe,
Z₂ ein Sauerstoffatom oder eine Methylengruppe und
Z₃ ein Sauerstoffatom oder eine Methylengruppe, in denen 60
R₆ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₆-Alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-, Aryl-C₁₋₃-alkyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₆-Al-
koxycarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkyl- oder Aminocarbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe und
R₆ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₆-Alkyl-, Carboxy-, C₁₋₆-Alkoxycarbonyl-, C₅₋₇-Cycloalkoxycarbonyl- oder
Cyanogruppe darstellen,
A eine Bindung, eine geradkettige oder verzweigte C₁₋₆-Alkylengruppe, 65
eine -(CH₂)_n-O-, -(CH₂)_m-CO-, -(CH₂)_m-CO-NR₆- oder -CO-NR₆-(CH₂)_n-Gruppe, in denen das
Sauerstoff- oder Stickstoffatom nicht mit einem Heteroatom des Restes D verknüpft sein kann sowie
R₆ wie vorstehend erwähnt definiert ist,

- l die Zahl 1 oder 2 und
m die Zahl 0, 1 oder 2 darstellen,
D eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituierte C₄₋₇-Cycloalkylengruppe,
eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituierte C₅₋₇-Cycloalkylengruppe, in der
5 eine >CH-Einheit durch ein Stickstoffatom ersetzt ist, wobei in den vorstehend erwähnten 5- bis 7-gliedrigen
Ringen jeweils eine zu einem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppe zusätzlich durch eine Carbonylgruppe
ersetzt sein kann,
eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituierte C₆₋₇-Cycloalkylengruppe, in der
zwei 1,4-ständige >CH-Einheiten jeweils durch ein Stickstoffatom ersetzt sind, und wobei zusätzlich in den
10 vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Ringen jeweils eine zu einem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppe
durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann, oder
eine Phenylengruppe, die durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch C₁₋₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-,
C₁₋₃-Alkoxy-, Aryl-C₁₋₃-alkoxy-, Carboxy-C₁₋₃-alkoxy-, C₁₋₆-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkoxy- oder C₅₋₇-Cycloalkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkoxygruppen mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich
15 oder verschieden sein können,
E eine Bindung, eine geradkettige oder verzweigte C₁₋₄-Alkylengruppe, die durch eine C₂₋₄-Alkenyl-, C₂₋₄-Alkynyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, Aryl- oder Pyridylgruppe substituiert sein kann, und
F eine Carbonylgruppe, die durch eine Hydroxy-, C₁₋₈-Alkoxy-, Aryl-C₁₋₃-alkoxy- oder R₁₃O-Gruppe substituiert ist, wobei
20 R₁₃ eine C₄₋₇-Cycloalkyl- oder C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkylgruppe darstellt,
oder eine R₁₄CO-O-CHR₁₅-O-CO-Gruppe, in der
R₁₄ eine C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, C₅₋₇-Cycloalkyl-, C₅₋₇-Cycloalkoxy-, Aryl-, Aryl-C₁₋₃-alkyl- oder Aryl-C₁₋₃-alkoxygruppe und
R₁₅ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe darstellen,
25 bedeuten, deren Tautomere, deren Stereoisomere und Salze,
wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde,
unter den bei der Definition der vorstehenden Reste erwähnten Arylteilen eine Phenylgruppe, die durch Fluor-,
Chlor- oder Bromatome, durch C₁₋₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Phenyl-C₁₋₃-alkoxy-,
C₁₋₆-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkoxy- oder C₅₋₇-Cycloalkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkoxygruppen mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, zu verstehen ist.
30 Besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen
R₁ und R₃, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,
R₂, R₄, R₆ und R₈ jeweils ein Wasserstoffatom oder
R₄ zusammen mit R₂ oder R₃ zusammen mit R₄ jeweils auch ein Sauerstoffatom,
35 R₅ und R₇ jeweils ein Wasserstoffatom,
R₉ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₅-Alkyl-, C₁₋₃-Alkanoyl-, Trifluoracetyl-, C₁₋₄-Alkoxycarbonyl- oder Benzylloxycarbonylgruppe,
X₁ und X₂ jeweils eine Methingruppe,
Z₁ eine Methingruppe,
40 Z₂ ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine durch den Rest R_b substituierte Iminogruppe und
Z₃ ein Stickstoffatom oder
Z₁ eine >CR_b-Gruppe,
Z₂ ein Sauerstoffatom und
Z₃ ein Sauerstoffatom, in denen
45 R_b ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₅-Alkoxycarbonyl-,
C₁₋₃-alkyl- oder C₅₋₇-Cycloalkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe darstellt,
A eine Bindung, eine geradkettige oder verzweigte C₁₋₄-Alkylengruppe,
eine -(CH₂)_m-CO-NR_b- oder -CO-NR_b-CH₂-Gruppe, in denen das Stickstoffatom nicht mit einem
Heteroatom des Restes D verknüpft sein kann sowie
50 R_b wie vorstehend erwähnt definiert ist und
m die Zahl 0 oder 1 darstellt,
D eine 1,4-Cyclohexylengruppe,
eine 1,4-Piperidinylen- oder 1,4-Piperazinylenengruppe, in denen jeweils eine zu einem Stickstoffatom benachbarte
Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann, oder
55 eine Phenylengruppe, die durch eine Carboxy-methoxy- oder C₁₋₃-Alkoxycarbonylmethoxygruppe substituiert
sein kann,
E eine Bindung oder eine geradkettige oder verzweigte C₁₋₄-Alkylengruppe und
F eine Carbonylgruppe, die durch eine Hydroxy-, C₁₋₅-Alkoxy-, Benzyloxy-, Cyclopentyloxy- oder Cyclohexyloxygruppe substituiert ist, bedeuten,
60 deren Tautomere, deren Stereoisomere und Salze.
Ganz besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen
R₁ bis R₈ jeweils ein Wasserstoffatom,
R₉ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl-, Acetyl- oder Trifluoracetylgruppe,
X₁ und X₂ jeweils eine Methingruppe,
65 Z₁ eine Methingruppe,
Z₂ ein Sauerstoffatom oder eine durch den Rest R_b substituierte Iminogruppe, wobei
R_b ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl-, Carboxymethyl- oder C₁₋₅-Alkoxycarbonylmethylgruppe darstellt,
A eine Bindung, eine Methylengruppe oder Ethylgruppe,

D eine 1,4-Piperidinylen- oder 1,4-Piperazinylen-Gruppe,
 E eine Bindung oder eine geradkettige oder verzweigte C₁₋₃-Alkylengruppe und
 F eine Carbonylgruppe, die durch eine Hydroxy- oder C₁₋₅-Alkoxygruppe substituiert ist, bedeutet n, deren Tautomere, der n Stereoisomere und Salze.

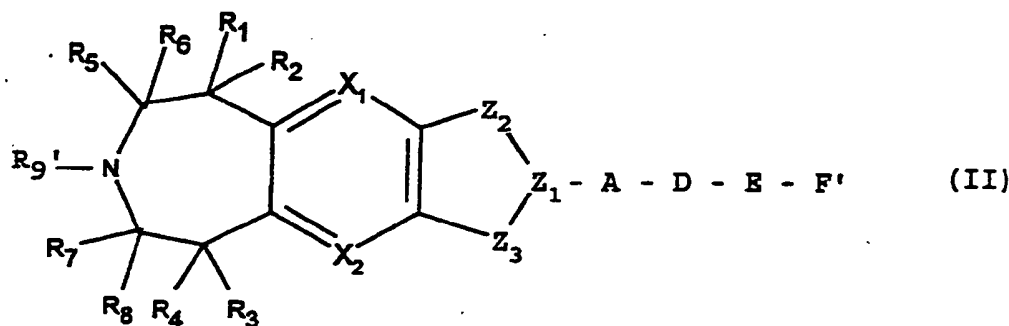
Als besonders bevorzugt Verbindungen seien folgende erwähnt:

- (1) 2-[2-(1-Carboxymethyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-1-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-imidazo[4',5':4,5]benzo[1,2-d]azepin,
- (2) 2-[2-(1-Carboxymethyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-imidazo[4',5':4,5]benzo[1,2-d]azepin,
- (3) 2-[2-(1-Carboxymethyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-1,7-dimethyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-imidazo[4',5':4,5]benzo[1,2-d]azepin,
- (4) 2-[2-(1-Carboxymethyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-oxazolo[4',5':4,5]benzo[1,2-d]azepin und deren Salze.

Die neuen Verbindungen lassen sich beispielsweise nach folgenden Verfahren herstellen:

a) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R₉ wie eingangs definiert ist und F eine Carboxylgruppe darstellt oder F wie eingangs definiert ist und R₉ ein Wasserstoffatom darstellt:

Überführung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

A, D, E, X₁, X₂, Z₁ bis Z₃ und R₁ bis R₈ mit der Maßgabe wie eingangs definiert sind, daß F' die für F eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt und R₉' einen mittels Hydrolyse, Behandeln mit einer Säure oder Base, Thermolyse oder Hydrogenolyse abspaltbaren Schutzrest für eine Iminogruppe oder R₉, die für R₉ eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt und F' eine mittels Hydrolyse, Behandeln mit einer Säure oder Base, Thermolyse oder Hydrogenolyse in eine Carboxylgruppe überführbare Gruppe bedeutet, in eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₉ wie eingangs definiert ist und F eine Carboxylgruppe darstellt oder F wie eingangs definiert ist und R₉ ein Wasserstoffatom darstellt.

Beispielsweise können funktionelle Derivate der Carboxylgruppe wie deren unsubstituierte oder substituierte Amide, Ester, Thioester, Trimethylsilylester, Orthoester, Iminoester, Amidine oder Anhydride, oder die Nitrilgruppe mittels Hydrolyse in eine Carboxylgruppe,

Ester mit tertiären Alkoholen, z. B. der tert. Butylester, mittels Behandlung mit einer Säure oder Thermolyse in eine Carboxylgruppe und

Ester mit Aralkanolen, z. B. der Benzylester, mittels Hydrogenolyse in eine Carboxylgruppe sowie funktionelle Derivate der Iminogruppe wie deren Formyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl-, Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, tert. Butoxycarbonyl- oder Benzyloxycarbonylderivate mittels Hydrolyse und Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzyl-derivate mittels Hydrogenolyse in die entsprechenden Iminoverbindungen übergeführt werden.

Die Hydrolyse wird zweckmäßigerweise entweder in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Trichloressigsäure, Trifluoressigsäure oder deren Gemische oder in Gegenwart einer Base wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid in einem geeigneten Lösungsmittel wie Wasser, Wasser/Methanol, Wasser/Ethanol, Wasser/Isopropanol, Methanol, Ethanol, Wasser/Tetrahydrofuran oder Wasser/Dioxan bei Temperaturen zwischen -10 und 120°C, z. B. bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt.

Unter den vorstehend erwähnten Reaktionsbedingungen können gegebenenfalls vorhandene N-Acylamino- oder N-Acyliminogruppen wie eine N-Trifluoracetylaminogruppe in die entsprechenden Amino- oder Iminogruppen übergeführt werden. Außerdem können gegebenenfalls vorhandene alkoholische Hydroxygruppen bei der Behandlung mit einer organischen Säure wie Trichloressigsäure oder Trifluoressigsäure gleichzeitig in eine entsprechende Acyloxygruppe wie die Trifluoracetoxygruppe übergeführt werden.

Bedeutet F' in einer Verbindung der Formel II eine Cyano- oder Aminocarbonylgruppe, so können diese Gruppen auch mit einem Nitrit, z. B. Natriumnitrit, in Gegenwart einer Säure wie Schwefelsäure, wobei gleichzeitig als Lösungsmittel verwendet wird, bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C in

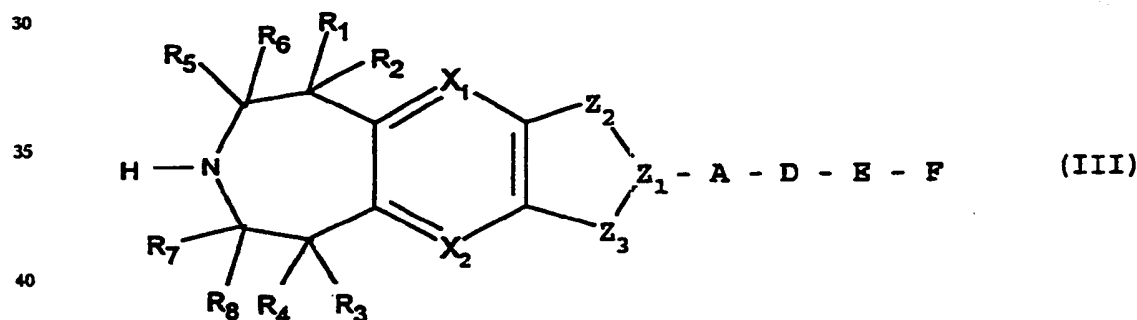
die Carboxylgruppe übergeführt werden.

Bedeutet F' und/oder R₉' in einer Verbindung der Formel II beispielsweise die tert-Butyloxycarbonylgruppe, so kann im Falle von F' die tert-Butylgruppe bzw. im Falle von R₉' die tert-Butyloxycarbonylgruppe auch durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure, Ameisensäure, p-Toluolsulfonsäure, Schwefelsäure, Salzsäure, Phosphorsäure oder Polyphosphorsäure gegebenenfalls in einem inerten Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform, Benzol, Toluol, Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan vorzugsweise bei Temperaturen zwischen - und 120°C, z. B. bei Temperaturen zwischen 0 und 60°C, oder auch thermisch gegebenenfalls in einem inerten Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform, Benzol, Toluol, Tetrahydrofuran oder Dioxan und vorzugsweise in Gegenwart einer katalytischen Menge einer Säure wie p-Toluolsulfonsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Polyphosphorsäure vorzugsweise bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, z. B. bei Temperaturen zwischen 40 und 120°C, abgespalten werden. Bei den vorstehend erwähnten Reaktionsbedingungen können gegebenenfalls vorhandene N-tert-Butyloxycarbonylamino- oder N-tert-Butyloxycarbonyliminogruppen in die entsprechenden Amino- oder Iminogruppen übergeführt werden.

Bedeutet F' und/oder R₉' in einer Verbindung der Formel II beispielsweise die Benzyloxycarbonylgruppe, so kann im Falle von F' die Benzylgruppe bzw. im Falle von R₉' die Benzyloxycarbonylgruppe auch hydrogenolytisch in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators wie Palladium/Kohle in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Ethanol/Wasser, Eisessig, Essigsäureethylester, Dioxan oder Dimethylformamid vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, z. B. bei Raumtemperatur, und einem Wasserstoffdruck von 1 bis 5 bar abgespalten werden. Bei der Hydrogenolyse können gleichzeitig andere Reste, z. B. eine Nitrogruppe in eine Aminogruppe, eine Benzyloxygruppe in eine Hydroxygruppe und eine N-Benzylamino-, N-Benzylimino-, N-Benzyloxycarbonylamino- oder N-Benzyloxycarbonyliminogruppe in eine entsprechende Amino- oder Iminogruppe übergeführt werden.

b) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R₉ eine der bei der Definition des Restes R₉ eingangs erwähnten gegebenenfalls substituierten Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkylalkyl-, Arylalkyl- oder Heteroarylalkylreste darstellt:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der A, D bis F, X₁, X₂, Z₁ bis Z₃ und R₁ bis R₈ wie eingangs definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



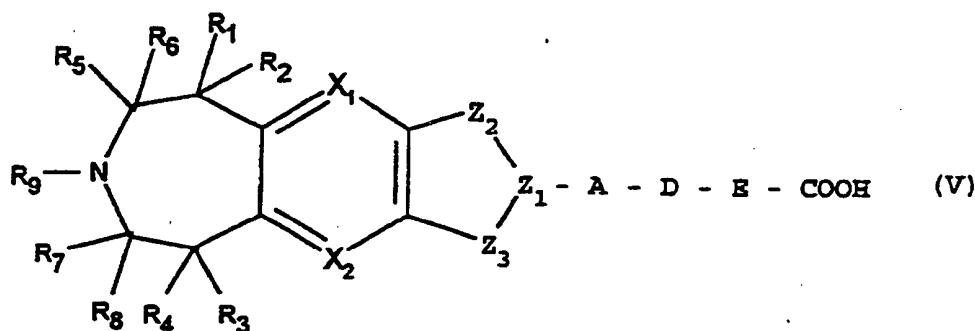
in der R₁₆ eine C₁₋₈-Alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl- oder C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine Arylgruppe substituierte C₃₋₆-Alkenyl- oder C₃₋₆-Alkynylgruppe, wobei die Alkenyl- und Alkynylgruppe jeweils nicht über den Vinyl- oder Ethinylteil mit dem Stickstoffatom verbunden sein kann, eine Aryl-C₁₋₃-alkyl-, Heteroaryl-C₁₋₃-alkyl-, Hydroxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₃-alkyl-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylcarbonylamino-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkylcarbonylamino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylsulfonylamino-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkylsulfonylamino-C₁₋₃-alkyl-, Cyano-C₁₋₃-alkyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-Gruppe, in denen der Arylteil wie eingangs definiert ist, und Y₁ eine nukleofuge Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z. B. ein Chlor-, Brom- oder Jodatome, oder eine Sulfonsäureestergruppe, z. B. eine Methansulfonyloxy- oder p-Toluolsulfonyloxygruppe, oder Y₁ zusammen mit einem benachbarten Wasserstoffatom des Restes R₁₆ ein Sauerstoffatom bedeuten.

Die Alkylierung mit einer Verbindung der Formel IV, in der Y₁ eine nukleofuge Austrittsgruppe darstellt, wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, Dioxan, Acetonitril, Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat oder Natronlauge oder in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methyl-morpholin, welche gleichzeitig als Lösungsmittel dienen können, bei Temperaturen zwischen -30 und 150°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20 und 120°C, durchgeführt.

Die reduktive Alkylierung mit einer Carbonylverbindung der allgemeinen Formel IV wird in Gegenwart eines komplexen Metallhydrids wie Natriumborhydrid, Lithiumborhydrid, Natriumtriäthoxyborhydrid oder Natriumcyanborhydrid zweckmäßigerweise bei einem pH-Wert von 6–7 und bei Raumtemperatur oder in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators, z. B. mit Wasserstoff in Gegenwart von Palladium/Kohle, bei einem Wasserstoffdruck 1 bis 5 bar durchgeführt. Die Methylierung wird jedoch vorzugsweise in Gegenwart von Ameisensäure als Reduktionsmittel bei erhöhten Temperaturen, z. B. bei Temperaturen zwischen 60 und 120°C, durchgeführt.

c) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der F eine Carbonylgruppe, die durch eine C_{1–8}-Alkoxy-, Aryl-C_{1–3}-alkoxy- oder R₁₃O-Gruppe substituiert ist, darstellt:

Umsetzung einer Carbonsäure der allgemeinen Formel



in der

A, D, E, X₁, X₂, Z₁ bis Z₃ und R₁ bis R₉ wie eingangs definiert sind, oder deren gegebenenfalls im Reaktionsgemisch hergestellten reaktionsfähigen Derivate mit einem Alkohol der allgemeinen Formel

HO – R₁₇ (VI)

in der

R₁₇ eine C_{1–8}-Alkoxy-, Aryl-C_{1–3}-alkoxy- oder R₁₃O-Gruppe darstellt, wobei R₁₃ wie eingangs definiert ist.

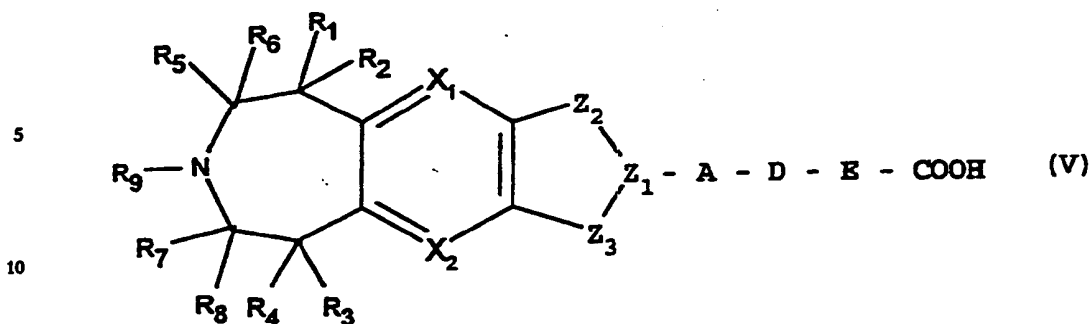
Als reaktionsfähige Derivate einer Verbindung der allgemeinen Formel VI kommen beispielsweise deren Säurechloride, Säureazide, gemischte Anhydride mit aliphatischen oder aromatischen Carbonsäuren oder Kohlensäuremonoestern, deren Imidazole und deren Ester wie deren Alkyl-, Aryl- und Aralkylester wie der Methyl-, Ethyl-, Isopropyl-, Pentyl-, Phenyl-, Nitrophenyl- oder Benzylester in Betracht.

Die Umsetzung einer Carboxyverbindung wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan oder besonders vorteilhaft in einem entsprechenden Alkohol der allgemeinen Formel VI gegebenenfalls in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure oder in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z. B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid oder 1-Hydroxy-benzotriazol und gegebenenfalls zusätzlich in Gegenwart von 4-Dimethylamino-pyridin, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenyl-phosphin/Tetrachlorkohlenstoff, zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, durchgeführt.

Die Umsetzung einer entsprechenden Alkoxy-carbonylverbindung mit einem Alkohol der allgemeinen Formel VI wird vorzugsweise in einem entsprechenden Alkohol als Lösungsmittel gegebenenfalls in Gegenwart eines weiteren Lösungsmittels wie Methylchlorid oder Ether vorzugsweise in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 50 und 100°C, durchgeführt.

d) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der F eine R₁₄CO–O–HCR₁₅–O–CO-Gruppe darstellt:

Umsetzung einer Carbonsäure der allgemeinen Formel



15 in der
A, D, E, X₁, X₂, Z₁ bis Z₃ und R₁ bis R₉ wie eingangs definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

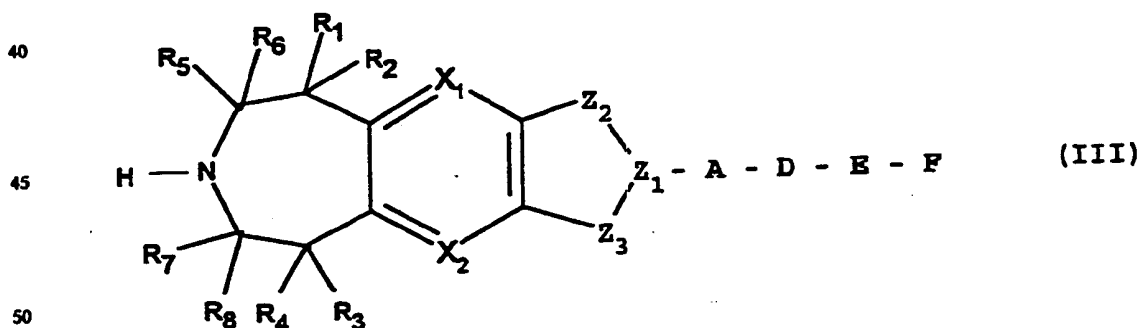


in der
R₁₈ eine R₁₄CO-O-HCR₁₅-Gruppe, wobei R₁₄ und R₁₅ wie eingangs erwähnt definiert sind, und
Y₂ eine nukleofuge Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z. B. ein Chlor- oder Bromatom, bedeuten.

25 Die Umsetzung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid gegebenenfalls in Gegenwart eines Reaktionsbeschleunigers wie Natrium- oder Kaliumjodid und vorzugsweise in Gegenwart einer Base wie Natriumkarbonat, Kaliumkarbonat oder Natronlauge oder in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methyl-morpholin, welche gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, oder gegebenenfalls in Gegen-
30 wart von Silberkarbonat oder Silberoxid bei Temperaturen zwischen -30 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 80°C, durchgeführt.

e) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R₉ eine Alkylgruppe mit 2 Kohlenstoffatomen darstellt, die in 2-Stellung durch eine Cyano-, Carboxy-, Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-,
35 N-Alkylaminocarbonyl- oder N, N-Dialkylaminocarbonylgruppe substituiert ist:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



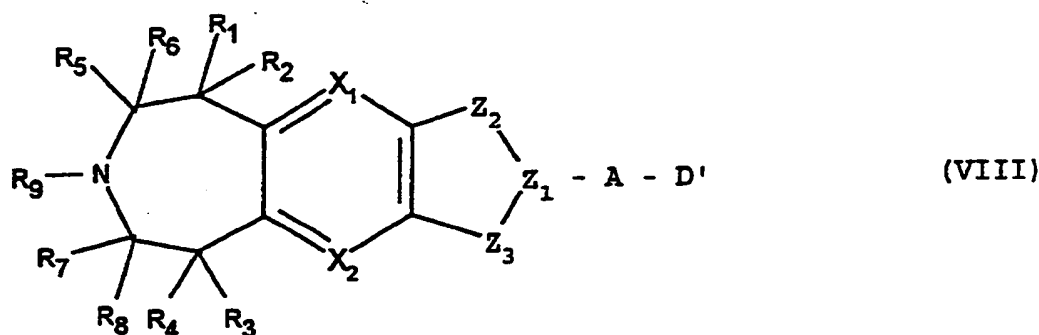
in der
A, D bis F, X₁, X₂, Z₁ bis Z₃ und R₁ bis R₈ wie eingangs definiert sind,
55 mit einem Ethylen, das durch eine Cyano-, C₁-3-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁-3-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁-3-alkyl)-aminocarbonylgruppe substituiert ist.

Die Umsetzung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, Toluol, Dioxan, Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methyl-morpholin bei Temperaturen zwischen -30
60 und 150°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, durchgeführt.

f) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der D eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁-3-Alkylgruppen oder durch eine Arylgruppe substituierte C₅-7-Cycloalkylengruppe, in der eine >CH-Einheit durch ein Stickstoffatom ersetzt ist, wobei das Ringstickstoffatom mit einem Kohlenstoffatom der Gruppe E verknüpft ist, oder eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁-3-Alkylgruppen oder durch eine Arylgruppe substituierte C₆-7-Cycloalkylengruppe, in der zwei 1,4-ständige >CH-Einheiten jeweils durch ein Stickstoffatom ersetzt sind, wobei ein Ringstickstoffatom mit einem Kohlenstoffatom
65

der Gruppe A und das andere Ringstickstoffatom mit einem Kohlenstoffatom der Gruppe E verknüpft ist, bedeutet:

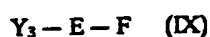
Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

A, X₁, X₂, Z₁ bis Z₃ und R₁ bis R₉ wie eingangs definiert sind und

D' eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen oder durch eine Arylgruppe substituierte C₅₋₇-Cycloalkylengruppe, in der eine >CH-Einheit durch eine Iminogruppe ersetzt ist, oder eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen oder durch eine Arylgruppe substituierte C₆₋₇-Cycloalkylengruppe, in der die eine der 1,4-ständigen >CH-Einheiten durch ein Stickstoffatom ersetzt ist, wobei dieses Ringstickstoffatom mit einem Kohlenstoffatom der Gruppe A verknüpft ist, und die zweite der 1,4-ständigen >CH-Einheiten durch eine Iminogruppe ersetzt ist, bedeutet, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

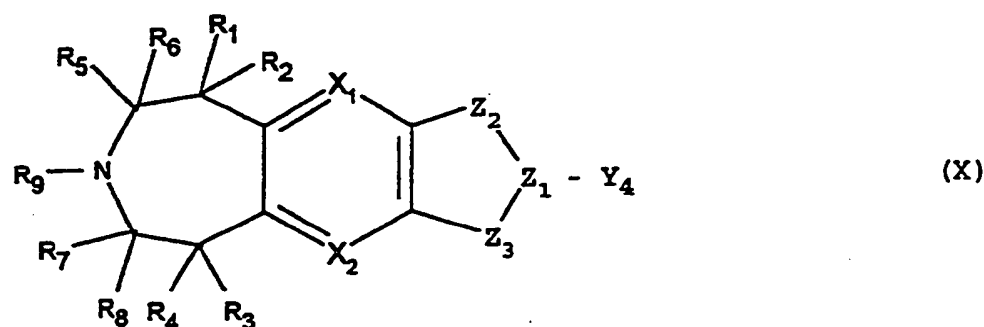
E und F wie eingangs definiert sind und

Y₃ eine nukleofuge Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z. B. ein Chlor-, Brom- oder Jodatome, oder eine Sulfonsäureestergruppe, z. B. eine Methansulfonyloxy- oder p-Toluolsulfonyloxygruppe bedeutet.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, Dioxan, Acetonitril, Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat oder Natronlauge oder in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methyl-morpholin, welche gleichzeitig als Lösungsmittel dienen können, bei Temperaturen zwischen -30 und 150°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20 und 120°C, durchgeführt.

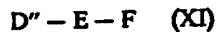
g) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der D eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen oder durch eine Arylgruppe substituierte C₅₋₇-Cycloalkylengruppe, in der eine >CH-Einheit durch ein Stickstoffatom ersetzt ist, wobei das Ringstickstoffatom mit einem Methinkohlenstoffatom der Gruppe Z₁ verknüpft ist, oder eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen oder durch eine Arylgruppe substituierte C₆₋₇-Cycloalkylengruppe, in der zwei 1,4-ständige >CH-Einheiten jeweils durch ein Stickstoffatom ersetzt sind, wobei ein Ringstickstoffatom mit einem Methinkohlenstoffatom der Gruppe Z₁ verknüpft ist, bedeutet:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

X_1, X_2, Z_1 bis Z_3 und R_1 bis R_3 wie eingangs definiert sind und
 Y_4 in nukleofuge Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z. B. ein Chlor- oder Jodat, oder ein substituierte Hydroxy-, Mercapto-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe, z. B. eine Methoxy-, Ethoxy-, Phenyl-, Methylsulfinyl-, Ethylsulfinyl-, Methylsulfonyl- oder Ethylsulfonylgruppe, bedeutet, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

E und F wie eingangs definiert sind und

D'' eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen oder durch eine Arylgruppe substituierte C_{5-7} -Cycloalkylengruppe, in der eine $>CH$ -Einheit durch eine Iminogruppe ersetzt ist, oder eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen oder durch eine Arylgruppe substituierte C_{6-7} -Cycloalkylengruppe, in der eine der 1,4-ständigen $>CH$ -Einheiten durch eine Iminogruppe und die zweite der 1,4-ständigen $>CH$ -Einheiten durch ein Stickstoffatom ersetzt ist, wobei dieses Ringstickstoffatom mit einem Kohlenstoffatom der Gruppe E verknüpft ist, bedeutet.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, Dioxan, Acetonitril, Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat oder Natronlauge oder in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methyl-morpholin, welche gleichzeitig als Lösungsmittel dienen können, bei Temperaturen zwischen -30 und $150^\circ C$, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20 und $120^\circ C$, durchgeführt.

Erhält man erfindungsgemäß eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung enthält, so kann diese anschließend mittels Hydrierung in eine entsprechende gesättigte Verbindung übergeführt werden.

Die nachträgliche Hydrierung wird vorzugsweise mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester oder Eisessig gegeben, falls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und $100^\circ C$, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20 und $60^\circ C$, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar, durchgeführt.

Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Hydroxy-, Carboxy-, Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.

Beispielsweise kommt als Schutzrest für eine Hydroxygruppe die Trimethylsilyl-, Acetyl-, Benzoyl-, tert-Butyl-, Trityl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe, als Schutzreste für eine Carboxylgruppe die Trimethylsilyl-, Methyl-, Ethyl-, tert-Butyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe und als Schutzrest für eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe die Formyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl-, Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, tert-Butoxycarbonyl-, Benzoyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe, für die Iminogruppe zusätzlich die Methylgruppe und für die Aminogruppe die Phthalylgruppe in Betracht.

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wäßrigen Lösungsmittel, z. B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Essigsäure/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid oder mittels Etherspaltung, z. B. in Gegenwart von Jodtrimethylsilan, bei Temperaturen zwischen 0 und $120^\circ C$, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und $100^\circ C$.

Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzoyloxycarbonylrestes erfolgt jedoch beispielsweise hydrogenolytisch, z. B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Essigsäureethylester oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und $100^\circ C$, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20 und $60^\circ C$, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar.

Die Abspaltung eines tert-Butyl- oder tert-Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure oder durch Behandlung mit Jodtrimethylsilan gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Dioxan, Methanol oder Ether.

Die Abspaltung eines Trifluoracetylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Salzsäure gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Essigsäure oder Methanol bei Temperaturen zwischen 50 und $120^\circ C$ oder durch Behandlung mit Natronlauge gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Tetrahydrofuran oder Methanol bei Temperaturen zwischen 0 und $50^\circ C$.

Die Abspaltung einer Methylgruppe von einer Methyliminogruppe erfolgt vorzugsweise in Gegenwart von Chlorameisensäure-1-chloralkylestern wie Chlorameisensäure-1-chlorethylester vorzugsweise in Gegenwart einer Base wie 1,8-Bis-(dimethylamino)naphthalin in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, 1,2-Dichlorethan, Toluol oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und $150^\circ C$, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen $20^\circ C$ und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, und nachfolgender Behandlung mit einem Alkohol wie Methanol bei Temperaturen zwischen $20^\circ C$ und der Siedetemperatur des verwendeten Alkohols.

Die Abspaltung eines Phthalylrestes erfolgt vorzugsweise in Gegenwart von Hydrazin oder eines primären Amins wie Methylamin, Ethylamin oder n-Butylamin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Isopropan-

ol, Toluol/Wasser oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 20 und 50°C.

Ferner können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, wie bereits eingangs erwähnt wurde, in ihre Enantiomere und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden. So können beispielsweise cis-/trans-Gemische in ihre cis- und trans-Isomere und chirale Verbindungen in ihre Enantiomeren aufgetrennt werden.

So lassen sich beispielsweise die erhaltenen cis-/trans-Gemische durch Chromatographie in ihre cis- und trans-Isomeren, die erhaltenen Verbindung n der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens 2 stereogenen Zentren auf Grund ihrer physikalisch-chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z. B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.

Die Enantiomerenentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umsetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie z. B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere Säuren und ihre aktivierten Derivate oder Alkohole, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen diastereomeren Salzgemisches oder Derivates, z. B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen oder Derivaten die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z. B. die D- und L-Formen von Weinsäure oder Dibenzoylweinsäure, Di-o-Tolylweinsäure, Äpfelsäure, Mandelsäure, Camphersulfonsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch aktiver Alkohol kommt beispielsweise (+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise (+)- oder (-)-Menthylloxycarbonyl in Betracht.

Des weiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der Formel I, falls diese eine Carboxylgruppe enthalten, gewünschtenfalls anschließend in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Arginin, Cyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen sind teilweise literaturbekannt oder man erhält diese nach literaturbekannten Verfahren (siehe Beispiele I bis XXI).

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die neuen tricyclischen Benzazepinderivate der allgemeinen Formel I und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, wertvolle Eigenschaften auf, insbesondere wertvolle pharmakologische Eigenschaften, neben einer entzündungshemmenden und den Knochenabbau hemmenden Wirkung insbesondere antithrombotische, antiaggregatorische und tumor- bzw. metastasenhemmende Wirkungen.

Beispielsweise wurden die Verbindungen der allgemeinen Formel I auf ihre biologischen Wirkungen wie folgt untersucht:

1. Hemmung der Bindung von ^3H -BIBU 52 an Humanthrombozyten

Eine Suspension von Humanthrombozyten in Plasma wird mit ^3H -BIBU 52 [= (3S,5S)-5-[(4'-Amidino-4-biphenyl)oxymethyl]-3-[(carboxy)methyl]-2-pyrrolidinon[3- ^3H -4-biphenyl]], das den literaturbekannten Liganden ^{125}I -Fibrinogen ersetzt (siehe DE-A-4.214.245) und verschiedenen Konzentrationen der zu testenden Substanz inkubiert. Der freie und gebundene Ligand wird durch Zentrifugation getrennt und durch Szintillationszählung quantitativ bestimmt. Aus den Meßwerten wird die Hemmung der ^3H -BIBU 52-Bindung durch die Testsubstanz bestimmt.

Hierzu wird aus einer Antikubitalvene Spenderblut entnommen und mit Trinatriumzitrat antikoaguliert (Endkonzentration 13 mM). Das Blut wird 10 Minuten bei $170 \times g$ zentrifugiert und das überstehende plättchenreiche Plasma (PRP) abgenommen. Das Restblut wird zur Gewinnung von Plasma noch einmal scharf abzentrifugiert. Das PRP wird mit autologem Plasma 1 : 10 verdünnt. 750 ml werden mit 50 ml physiologischer Kochsalzlösung, 100 ml Testsubstanzlösung, 50 ml ^{14}C -Sucrose (3700 Bq) und 50 ml ^3H -BIBU 52 (Endkonzentration: 5 nM) bei Raumtemperatur 20 Minuten inkubiert. Zur Messung der unspezifischen Bindung wird anstelle der Testsubstanz 5 ml BIBU 52 (Endkonzentration: 30 mM) eingesetzt. Die Proben werden 20 Sekunden bei $10000 \times g$ zentrifugiert und der Überstand abgezogen. 100 ml hiervon werden zur Bestimmung des freien Liganden gemessen. Das Pellet wird in 500 ml 0,2N NaOH gelöst, 450 ml werden mit 2 ml Szintillator und 25 ml 5N HCl versetzt und gemessen. Das im Pellet noch verbliebene Restplasma wird aus dem ^{14}C -Gehalt bestimmt, der gebundene Ligand aus der ^3H -Messung. Nach Abzug der unspezifischen Bindung wird die Pelletaktivität gegen die Konzentration der Testsubstanz aufgetragen und die Konzentration für eine 50%ige Hemmung der Bindung ermittelt.

2. Antithrombotische Wirkung

Methodik

Die Thrombozytenaggregation wird nach der Methode von Born und Cross (J. Physiol. 170, 397 (1964)) in

plättchenreichem Plasma gesunder Versuchsperson n gemessen. Zur Gerinnungshemmung wird das Blut mit Natriumcitrat 3,14% im Volumenverhältnis 1 : 10 versetzt.

Collagen-induzierte Aggregation

- 5 Der Verlauf der Abnahme der optischen Dichte der Plättchensuspension wird nach Zugabe der aggregations-
auslösenden Substanz photometrisch gemessen und registriert. Aus dem Neigungswinkel der Dichtekurve wird
auf die Aggregationsgeschwindigkeit geschlossen. Der Punkt der Kurve, bei dem die größte Lichtdurchlässigkeit
vorliegt, dient zur Berechnung der "optical density".
10 Die Collagen-Menge wird möglichst gering gewählt, aber doch so, daß sich eine irreversibel verlaufende
Reaktionskurve ergibt. Verwendet wird das handelsübliche Collagen der Firma Hormonchemie, München.
Vor der Collagen-Zugabe wird das Plasma jeweils 10 Minuten mit der Substanz bei 37°C inkubiert.
Aus den erhaltenen Meßzahlen wird graphisch eine EC₅₀ bestimmt, die sich auf eine 50%ige Änderung der
"optical density" im Sinne einer Aggregationshemmung bezieht.
15 Die nachfolgende Tabelle enthält die gefundenen Ergebnisse:

20	Substanz (Beispiel Nr.)	Fibrinogen- Bindungstest IC ₅₀ [nM]	Hemmung der Plättchenaggregation EC ₅₀ [nM]
25	2	14	93
	2 (1)	30	250
	2 (2)	56	380
30	2 (6)	520	2800
	2 (8)	120	480
	2 (11)	38	200
35			

40 Auf Grund ihrer Hemmwirkung auf Zell-Zell- bzw. Zell-Matrix-Wechselwirkungen eignen sich die neu
tricyclischen Azepinderivate der allgemeinen Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze zur Bekämp-
fung bzw. Verhütung von Krankheiten, bei denen kleinere oder größere Zell-Aggregate auftreten oder Zell-Ma-
trixinteraktionen eine Rolle spielen, z. B. bei der Bekämpfung bzw. Verhütung von venösen und arteriellen
Thrombosen, von zerebrovasculären Erkrankungen, von Lungenembolien, des Herzinfarktes, der Arteriosklero-
se, der Osteoporose und der Metastasierung von Tumoren und der Therapie genetisch bedingter oder auch
45 erworbener Störungen der Interaktionen von Zellen untereinander oder mit soliden Strukturen. Weiterhin
eignen sich diese zur Begleittherapie bei der Thrombolyse mit Fibrinolytica oder Gefäßinterventionen wie
transluminale Angioplastie oder auch bei der Therapie von Schockzuständen, der Psoriasis, des Diabetes und
von Entzündungen.

50 Für die Bekämpfung bzw. Verhütung der vorstehend erwähnten Krankheiten liegt die Dosis zwischen 0,1 mg
und 30 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise bei 1 mg bis 15 mg/kg Körpergewicht, bei bis zu 4 Gaben pro Tag.
Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der Formel I, gegebenenfalls in Kombina-
tion mit anderen Wirksubstanzen wie Thromboxan-Rezeptor-Antagonisten und Thromboxansyntheshemmer
oder deren Kombinationen, Serotonin-Antagonisten, α -Rezeptorantagonisten, Alkylnitrate wie Glycerintrini-
trat, Phosphodiesterasehemmer, Prostacyclin und deren Analoga, Fibrinolytica wie tPA, Prourokinase, Urokina-
se, Streptokinase, oder Antikoagulantien wie Heparin, Dermatansulfat, aktiviertes Protein C, Vitamin K-Anta-
55 gonisten, Hirudin, Inhibitoren des Thrombins oder anderer aktivierter Gerinnungsfaktoren, zusammen mit
einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z. B. mit Maisstärke, Milch-
zucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Wein-
säure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol,
60 Stearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten G mi-
schen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragees, Kapseln, Pulver, Suspensionen, Lösungen,
Sprays oder Zäpfchen einarbeiten.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Herstellung der Ausgangsprodukte

Beispiel I

7-Nitro-3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin

Zu einer auf -10°C abgekühlten Lösung von 100 g 3-Trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin [R_f -Wert: 0,76 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 1 : 1), hergestellt durch Umsetzung von 2,3,4,5-Tetrahydro-1H-3-benzazepin mit Trifluoressigsäuremethylester] in 260 ml konzentrierter Schwefelsäure wird innerhalb von 2 Stunden eine Mischung aus 29,9 ml 65%iger Salpetersäure und 10 ml konzentrierter Schwefelsäure bei einer Innentemperatur von -12 bis -5°C zugegeben. Danach wird noch 4 Stunden bei -10°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Eis gegeben, mit Essigester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird abgetrennt, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird mit 80 ml tert.-Butyl-methylether unter Rühren zum Sieden erhitzt, anschließend im Eisbad abgekühlt und der Niederschlag abgesaugt. Das erhaltene Produkt wird mit tert.-Butyl-methylether gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 75 g (64% der Theorie), Schmelzpunkt: $121-123^{\circ}\text{C}$

R_f -Wert: 0,57 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester 2 : 1).

Analog Beispiel I werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 7-Methoxycarbonylamino-8-nitro-3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin

Der Rückstand wird mit Essigester/Cyclohexan (4 : 1) über Kieselgel chromatographiert.

Schmelzpunkt: $99,5-104,5^{\circ}\text{C}$

R_f -Wert: 0,48 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester 1 : 1).

(2) 7-[(1-Methoxycarbonyl-piperidin-4-yl)-carbonylamino]-8-nitro-3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin

Als Edukt wird die Verbindung 2 des Beispiels VI eingesetzt.

Der Rückstand wird mit Cyclohexan/Essigester (1 : 2) über Kieselgel chromatographiert.

Schmelzpunkt: $161-165^{\circ}\text{C}$

R_f -Wert: 0,47 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester 2 : 3)

Beispiel II

7-Amino-3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin

17,3 g 7-Nitro-3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin werden in 200 ml Essigester mit Wasserstoff in Gegenwart von 3 g 10%igem Palladium auf Aktivkohle bei Raumtemperatur und einem Wasserstoffdruck von 50 psi eine Stunde hydriert. Der Katalysator wird abgesaugt und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wird mit tert.-Butyl-methylether erhitzt und abgekühlt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit tert.-Butylmethylether gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 12,2 g (79% der Theorie),

Schmelzpunkt: $102-104^{\circ}\text{C}$

R_f -Wert: 0,31 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 2 : 1).

Analog Beispiel II werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 8-Amino-7-methylamino-3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-dihydrochlorid

Die Hydrierung der Verbindung des Beispiels V wird in Isopropanol bei 40°C durchgeführt. Zum Rückstand gibt man isopropanolische Salzsäure und dampft mehrmals mit Toluol ein. Das Rohprodukt wird direkt weiter umgesetzt.

R_f -Wert: 0,51 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 95 : 5).

(2) 8-Amino-7-[[2-(1-methoxycarbonyl-piperidin-4-yl)-ethyl]carbonylamino]-3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin

Die Hydrierung wird bei 40°C durchgeführt. Der Rückstand wird aus Ether/tert.-Butyl-methylether/Petroläther kristallisiert.

R_f -Wert: 0,18 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 95 : 5).

(3) 7,8-Diamino-3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin

Die Hydrierung der Verbindung 2 des Beispiels V wird in Isopropanol durchgeführt (2 Stunden Raumtemperatur, anschließend 2 Stunden bei 50°C). Zum Rückstand gibt man Toluol und dampft ein.

R_f -Wert: 0,48 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 95 : 5).

(4) 8-Amino-7-[(1-methoxycarbonyl-piperidin-4-yl)-carbonylamino]-3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin

Als Edukt (Ausgangsprodukt) wird die Verbindung 2 des Beispiels I eingesetzt.

Schmelzpunkt: $174-176^{\circ}\text{C}$

R_f -Wert: 0,38 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester 19 : 1).

(5) 7-Amino-8-hydroxy-3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin

Als Edukt wird die Verbindung des Beispiels XVI eingesetzt. Der Katalysator wird abfiltriert und die Lösung eingedampft.

R_f -Wert: 0,36 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester 1 : 1).

Beispiel III

7-Methoxycarbonylamino-3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin

Zu einer auf 6°C gekühlten Lösung von 799 g 7-Amino-3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin und 70 ml N-Ethyl-diisopropylamin in 400 ml Methylenchlorid tropft man langsam eine Lösung von 29 ml Chlorameisensäure-methylester in 80 ml Methylenchlorid, so daß die Temperatur 11°C nicht überschreitet. Die Reaktionslösung wird mit 2N Zitronensäure-Lösung und gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird mit Methylenchlorid über Kieselgel chromatographiert.

Ausbeute: 65,5 g (67% der Theorie),
 Schmelzpunkt: 182–183,5°C
 R_F-Wert: 0,37 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester 1 : 1).

Beispiel IV

7-(N-Methoxycarbonyl-N-methyl-amino)-8-nitro-3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin

Eine Suspension von 18,0 g 7-Methoxycarbonylamino-8-nitro-3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin, 18 g trockenem Kaliumcarbonat, 11,3 g Methyljodid und 0,2 ml Tris-(3,6-dioxaheptyl)-amin in 180 ml Aceton wird 14 Stunden bei 45°C gerührt. Es werden weitere 10 g trockenes Kaliumcarbonat, 5 ml Methyljodid und 0,3 ml N-Benzyl-triethylammoniumhydroxid zugegeben. Nach weiteren 7 Stunden Rühren bei 45°C werden die anorganischen Salze abgenutscht und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wird in Essigester gelöst und mit Wasser, verdünnter Natriumhydrogensulfat-Lösung, Wasser und gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird eingedampft und der Rückstand mit Cyclohexan/Essigester (4 : 1) über Kieselgel chromatographiert. Das Produkt wird direkt weiter umgesetzt.

Ausbeute: 15,9 g (85% der Theorie),
 R_F-Wert: 0,51 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester 1 : 1).

Beispiel V

7-Methylamino-8-nitro-3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin

22,5 ml Hexamethyldisilan und 16 g Iod werden unter Inertgasatmosphäre langsam auf 120°C erwärmt. Nach der Entfärbung des Reaktionsgemisches kühlt man auf 0°C und gibt eine Lösung von 15,8 g 7-(N-Methoxycarbonyl-N-methyl-amino)-8-nitro-3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin in 80 ml Methylenchlorid zu. Man rührt 16 Stunden bei Raumtemperatur, verdünnt anschließend mit Methylenchlorid und tropft langsam gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung zu. Nach Beendigung der Gasentwicklung wird die organische Phase 2× mit Natriumhydrogensulfat-Lösung und 1× mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet, eingedampft und das Rohprodukt mit Cyclohexan/Essigester (7 : 3 bis 1 : 1) über Kieselgel chromatographiert.

Ausbeute: 11,6 g (87% der Theorie),
 Schmelzpunkt 187–190°C
 R_F-Wert: 0,62 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester 1 : 1).

Analog Beispiel V werden folgende Verbindungen erhalten:

- (1) 1-Methyl-2-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-7-trifluoracetyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-imidazo[4',5':4,5]benzo[1,2-d]azepin
 Das Rohprodukt wird mit tert-Butyl-methylether verrührt, abgenutscht und getrocknet.
 R_F-Wert: 0,57 (Reversed Phase RP-8; Methanol/5%ige Kochsalzlösung 6 : 4).
- (2) 7-Amino-8-nitro-3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin
 Das Rohprodukt wird mit Cyclohexan/Essigester (7 : 3) über Kieselgel chromatographiert.
 Schmelzpunkt: 183,5–186°C
 R_F-Wert: 0,37 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester 2 : 1).
- (3) 2-[2-(Piperidin-4-yl)-ethyl]-7-trifluoracetyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-imidazo[4',5':4,5]benzo[1,2-d]azepin
 Das Rohprodukt wird mit tert-Butyl-methylether verrührt, abgenutscht und getrocknet.
 R_F-Wert: 0,53 (Reversed Phase RP-8; Methanol/5%ige Kochsalzlösung 6 : 4).
- (4) 2-(Piperidin-4-yl)-7-trifluoracetyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-imidazo[4',5':4,5]benzo[1,2-d]azepin
 R_F-Wert: 0,53 (Reversed Phase RP-8; Methanol/5%ige Kochsalzlösung 6 : 4).
- (5) 1-Methyl-2-(piperidin-4-yl)-7-trifluoracetyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-imidazo[4',5':4,5]benzo[1,2-d]azepin
 Schmelzpunkt: 234–238°C
 R_F-Wert: 0,52 (Reversed Phase RP-8; Methanol/5%ige Kochsalzlösung 6 : 4).
- (6) 2-[2-(Piperidin-4-yl)-ethyl]-7-trifluoracetyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-oxazolo[4',5':4,5]benzo[1,2-d]azepin
 Nach 2,5 Stunden Rühren bei Raumtemperatur gibt man 30 ml Methanol zu und dampft ein. Der Rückstand wird in Wasser gelöst und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung pH 10 eingestellt. Der Niederschlag wird abgenutscht, mit Wasser gewaschen und getrocknet.
 Schmelzpunkt: 218–220°C
 R_F-Wert: 0,29 (Reversed Phase RP-8; Methanol/5%ige Kochsalzlösung 6 : 4).

Beispiel VI

8-[2-(1-Methoxycarbonyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-carbonylamino]-7-methylamino-3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin

dro-1H-3-benz-azepin

Zur gut gerührten Lösung von 4,8 g 8-Amino-7-methylamino-3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin in 20 ml Pyridin tropft man unter Inertgasatmosphäre eine Lösung von 3,66 g 3-(1-Methoxycarbonylpiperidin-4-yl)-propionsäure-chlorid (hergestellt durch 5-stündiges Erhitzen von 3-(1-Methoxycarbonylpiperidin-4-yl)-propionsäure in Thionylchlorid und nachfolgendem mehrmaligem Abdestillieren des überschüssigen Thionylchlorids mit Toluol) in 5 ml Methylenchlorid. Nach 15 Minuten wird die Reaktionslösung eingedampft und der Rückstand in Essigester gelöst. Die Lösung wird mit wäßriger Natriumdithionit-Lösung, 2N Zitronensäure, Wasser und gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, mit Aktivkohle versetzt und filtriert. Das Filtrat wird eingedampft und der Rückstand mit Methylenchlorid/Methanol über Aluminiumoxid chromatographiert.

Ausbeute: 4,8 g (85% der Theorie),

R_f-Wert: 0,20 (Aluminiumoxid; Essigester).

Analog Beispiel VI werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 7-[[2-(1-Methoxycarbonylpiperidin-4-yl)-ethyl]-carbonylamino]-8-nitro-3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin

Als Edukt wird Verbindung 2 des Beispiels V eingesetzt. Der Rückstand wird mit Methylenchlorid/Essigester (9 : 1 bis 8 : 2) über Kieselgel chromatographiert.

Schmelzpunkt: 131 – 135°C

R_f-Wert: 0,38 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester 1 : 1).

(2) 7-[[1-(1-Methoxycarbonylpiperidin-4-yl)-carbonylamino]-3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin

Als Edukte werden die Verbindung des Beispiels II und die Verbindung des Beispiels XII eingesetzt. Die Umsetzung wird in Methylenchlorid in Gegenwart von N-Ethyl-diisopropylamin durchgeführt.

Schmelzpunkt: 168 – 171°C

R_f-Wert: 0,34 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester 1 : 2).

Beispiel VII

2-[2-(1-Methoxycarbonylpiperidin-4-yl)-ethyl]-1-methyl-7-trifluoracetyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-imidazo[4',5' : 4,5]benzo[1,2-d]azepin

Eine Lösung von 4,7 g 8-[[2-(1-Methoxycarbonylpiperidin-4-yl)-ethyl]-carbonylamino]-7-methylamino-3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin in 40 ml Phosphorylchlorid wird zwei Stunden bei 80°C gerührt. Überschüssiges Phosphorylchlorid wird unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wird in Essigester gelöst und auf Eis gegossen. Nach Neutralisation mit Kaliumcarbonat-Lösung wird die organische Phase mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet, eingedampft und der Rückstand mit Essigester über Aluminiumoxid chromatographiert.

Ausbeute: 1,8 g (40% der Theorie),

Schmelzpunkt: 164 – 168°C

R_f-Wert: 0,43 (Aluminiumoxid; Essigester).

Analog Beispiel VII wird folgende Verbindung erhalten:

(1) 2-[2-(1-Methoxycarbonylpiperidin-4-yl)-ethyl]-7-trifluoracetyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-imidazo[4',5' : 4,5]benzo[1,2-d]azepin

R_f-Wert: 0,25 (Aluminiumoxid; Essigester).

Beispiel VIII

2-Keto-7-trifluoracetyl-2,3,6,7,8,9-hexahydro-1H,5H-imidazo[4',5' : 4,5]benzo[1,2-d]azepin

Zu einer Lösung von 10,6 g 7,8-Diamino-3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin in 100 ml Tetrahydrofuran gibt man bei 0°C eine Lösung von 6,3 g N,N'-Carbonyldiimidazol in 100 ml Tetrahydrofuran und rührt 16 Stunden bei Raumtemperatur. Es werden portionsweise weitere 1,3 g N,N'-Carbonyldiimidazol zugegeben. Nach 3 Stunden gibt man zum Reaktionsgemisch 30 ml Wasser und dampft überschüssiges Tetrahydrofuran ab. Nach Zugabe von Essigester wird die organische Phase dreimal mit 2N Zitronensäure-Lösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird mit Methylenchlorid/Methanol (98 : 2) über Kieselgel chromatographiert.

Ausbeute: 2,6 g (22% der Theorie),

Schmelzpunkt: > 250°C

R_f-Wert: 0,30 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 95 : 5).

Analog Beispiel IX wird folgende Verbindung erhalten:

(1) 2-Keto-1-methyl-7-trifluoracetyl-2,3,6,7,8,9-hexahydro-1H,5H-imidazo[4',5' : 4,5]benzo[1,2-d]azepin

Schmelzpunkt: 243 – 246°C (Zersetzung)

R_f-Wert: 0,40 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 95 : 5).

Beispiel IX

2-Chlor-7-trifluoracetyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-imidazo-[4',5' : 4,5]benzo[1,2-d]azepin

- 5 Eine Suspension von 2,60 g 2-Keto-7-trifluoracetyl-2,3,6,7,8,9-hexahydro-1H,5H-imidazo[4',5' : 4,5]benzo[1,2-d]azepin in 40 ml Phosphorylchlorid wird 3 Stunden auf 120°C erhitzt. Überschüssiges Phosphorylchlorid wird abdestilliert und der Rückstand auf Wasser gegossen, so daß die Temperatur 30°C nicht übersteigt. Anschließend wird mit konz. Ammoniak neutralisiert und die wäßrige Phase zweimal mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen, getrocknet und eingedampft.
- 10 Ausbeute: 2,66 g (96% der Theorie).
Schmelzpunkt: 179°C (Zersetzung)
R_f-Wert: 0,33 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 95 : 5).
Analog Beispiel IX wird folgende Verbindung erhalten:

- 15 (1) 2-Chlor-1-methyl-7-trifluoracetyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-imidazo[4',5' : 4,5]benzo[1,2-d]azepin
Schmelzpunkt 223—229°C (Zersetzung)
R_f-Wert: 0,58 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 95 : 5).

Beispiel X

20

1-tert-Butyloxycarbonyl-4-(3-ethoxycarbonyl-propyl)-piperazin

- 25 Eine Suspension von 10,25 g 1-tert-Butyloxycarbonyl-piperazin, 11,73 g 4-Brombuttersäure-ethylester und 10,5 ml N-Ethyl-diisopropylamin in 20 ml Acetonitril wird 6 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird abgedampft und der Rückstand in Essigester gelöst. Die Lösung wird zweimal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt wird mit Methylenchlorid/Methanol über Kieselgel chromatographiert.
- 30 Ausbeute: 14,85 g (90% der Theorie) gelbliches Öl.
R_f-Wert: 0,47 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 95 : 5).

Beispiel XI

4-Piperazino-buttersäure-ethylester-trifluoracetat

- 35 Zu einer Lösung von 14,83 g 1-tert-Butyloxycarbonyl-4-(3-ethoxycarbonyl-propyl)-piperazin in 100 ml Methylenchlorid tropft man langsam bei Raumtemperatur 100 ml Trifluoressigsäure. Man rührt 2 Stunden und dampft ein. Der Rückstand wird dreimal in Methylenchlorid und einmal in Toluol gelöst und jeweils eingedampft. Man erhält 31,08 g eines dunkelbraunen Öls, welches langsam durchkristallisiert.
- 40 Schmelzpunkt: ab 49°C Sinterung
R_f-Wert: 0,09 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 95 : 5).

Beispiel XII

(1-Methoxycarbonyl-piperidin-4-yl)-carbonsäurechlorid

- 45 Zu einer Lösung von 25,0 g (1-Methoxycarbonyl-piperidin-4-yl)-carbonsäure [hergestellt aus Piperidin-4-carbonsäure-ethylester durch Umsetzung mit Chlorameisensäure-methylester und N-Ethyl-diisopropylamin in Acetonitril und nachfolgender Esterspaltung mit 2N Natronlauge in Tetrahydrofuran; (Schmelzpunkt: 81—84°C)] in 25 ml Methylenchlorid tropft man 39,7 g Thionylchlorid und 3 Tropfen Dimethylformamid. Man rührt 16 Stunden bei Raumtemperatur und dampft ein. Das rohe Säurechlorid wird direkt weiter umgesetzt.
- 50

Beispiel XIII

- 55 2-(1-Methoxycarbonyl-piperidin-4-yl)-7-trifluoracetyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-imidazo[4',5' : 4,5]benzo[1,2-d]azepin

- 4,95 g 8-Amino-7-[(1-methoxycarbonyl-piperidin-4-yl)-carbonylamino]-3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin werden 40 Minuten auf 190°C erhitzt. Man läßt abkühlen und chromatographiert den Rückstand mit Essigester/Methylenchlorid (9 : 1) über Kieselgel.
- 60 Ausbeute: 3,6 g (76% der Theorie).
R_f-Wert: 0,52 (Kieselgel; Essigester/Methylenchlorid = 9 : 1).

Beispiel XIV

- 65 2-(1-Methoxycarbonyl-piperidin-4-yl)-1-methyl-7-trifluoracetyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-imidazo[4',5' : 4,5]benzo[1,2-d]azepin

Zu einer Suspension aus 1,0 g 2-(1-Methoxycarbonyl-piperidin-4-yl)-7-trifluoracetyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-imidazo-[4',5':4,5]benzo[1,2-d]azepin in 10 ml Tetrahydrofuran gibt man 0,27 g Kalium-tert.butylat und rührt 15 Minuten bei Raumtemperatur. Es werden 0,30 ml Methyljodid zugetropft. Nach 5 Stunden gibt man weitere 54 mg Kalium-tert.butylat zu und rührt 16 Stunden. Durch Zugabe von wäßriger Zitronensäure-Lösung auf pH 5 eingestellt und überschüssiges Tetrahydrofuran abgedampft. Die wäßrige Phase wird mehrmals mit Essigester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen einmal mit Wasser und zweimal mit gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet, eingedampft und der Rückstand mit Essigester/Methylenchlorid (9 : 1) über Kieselgel chromatographiert. Ausbeute: 0,53 g (52% der Theorie), Schmelzpunkt: 191 — 194°C, R_f-Wert: 0,29 (Kieselgel; Essigester/Methylenchlorid = 9 : 1).

Beispiel XV

7-Hydroxy-3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin

Zu einer Suspension von 10,0 g 7-Amino-3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin und 9,7 ml konz. Schwefelsäure in 190 ml Wasser tropft man bei 0°C eine Lösung von 2,7 g Natriumnitrit in 10 ml Wasser. Man rührt 1 Stunde bei 0°C, eine Stunde bei Raumtemperatur und erhitzt anschließend 1,5 Stunden auf 140°C. Das Reaktionsgemisch wird auf 0°C abgekühlt und der Niederschlag abgenußt. Der Niederschlag wird in Essigester gelöst und die Lösung mit Wasser und gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet und eingedampft. Ausbeute: 8,9 g (89% der Theorie), R_f-Wert: 0,35 (Reversed Phase RP-8; Methanol/5%ige Kochsalzlösung 6 : 4).

Beispiel XVI

8-Hydroxy-7-nitro-3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin

Zu einer Lösung von 5,7 g 7-Hydroxy-3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin in 150 ml Methylenchlorid tropft man langsam bei einer Temperatur zwischen -5°C und 0°C 1,53 ml 65%ige Salpetersäure. Die Reaktionslösung wird mit 50 ml Methylenchlorid verdünnt und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird mit Cyclohexan/Essigester (6 : 4) über Kieselgel chromatographiert. Ausbeute: 3,5 g (52% der Theorie), Schmelzpunkt: 127 — 129°C, R_f-Wert: 0,75 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 1 : 1).

Beispiel XVII

2-[2-(1-Methoxycarbonyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-7-trifluoracetyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-oxazolo[4',5':4,5]benzo[1,2-d]azepin

Eine Suspension aus 1,1 g 7-Amino-8-hydroxy-3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin und 1,4 g 3-(1-Methoxycarbonyl-piperidin-4-yl)-propionsäure-chlorid in 5 ml Xylol wird 5 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird abgedampft und der Rückstand mit Cyclohexan/Essigester (1 : 1) über Kieselgel chromatographiert. Ausbeute: 1,1 g (61% der Theorie), Schmelzpunkt: 112 — 120°C, R_f-Wert: 0,40 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 1 : 1).

Beispiel XVIII

2-[2-(Pyridin-4-yl)-ethyl]-malonsäure-diethylester-hydrochlorid

In 180 ml absolutem Ethanol löst man 13,4 g (0,583 Mol) Natrium und gibt zu der so entstandenen Lösung portionsweise 204 ml Malonsäure-diethylester, wobei sich ein farbloser Niederschlag bildet. Der Niederschlag wird durch Erwärmen auf 30—40°C und Verdünnen mit absolutem Ethanol gelöst. Man tropft innerhalb von 1,5 Stunden unter Rühren eine Lösung von 63 ml 4-Vinylpyridin in 120 ml absolutem Ethanol zu. Nach beendeter Zugabe erhitzt man 3 Stunden zum Rückfluß, dampft ein und verdünnt mit 450 ml 6N Salzsäure. Man extrahiert zweimal mit Ether, um überschüssigen Malonsäure-diethylester zu entfernen, stellt die wäßrige Phase mit Natriumcarbonat alkalisch und extrahiert die wäßrige Phase mit Methylenchlorid. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird mit Essigester/Cyclohexan (1 : 1) über Kieselgel chromatographiert. Der flüchtige Rückstand (78,6 g = 50,8% der Theorie) wird in Aceton gelöst und mit etherischer Salzsäure auf pH 3,5 angesäuert und eingedampft. Der langsam kristallisierende Rückstand wird mit Aceton/Ether verrieben und abgesaugt. Ausbeute: 65 g (37% der Theorie), R_f-Wert: 0,80 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1).

Beispiel XIX

2-[2-(Piperidin-4-yl)-ethyl]malonsäure-diethylester-hydrochlorid

- 5 Eine Lösung von 64,5 g 2-[2-(Pyridin-4-yl)-ethyl]malonsäurediethylester-hydrochlorid in 400 ml absoluten Ethanol wird mit Wasserstoff bei Raumtemperatur und einem Wasserstoff-Druck von 50 psi in Gegenwart von Platindioxid hydriert. Anschließend wird der Katalysator abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wird mit Aceton verrieben und abgenutscht.
- 10 Ausbeute: 62,8 g (96% der Theorie) hygroskopische Kristalle,
R_f-Wert: 0,22 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)

Beispiel XX

4-(Piperidin-4-yl)buttersäure-hydrochlorid

- 15 Eine Lösung von 62 g 2-[2-(Piperidin-4-yl)-ethyl]-malonsäurediethylester-hydrochlorid in 600 ml konzentrierter Salzsäure wird 24 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Man dampft ein, gibt zum Rückstand Toluol und dampft erneut ein. Diese Eindampf-Prozedur wird dreimal wiederholt.
- 20 Ausbeute: 44,3 g farblose Kristalle, die etwas Toluol enthalten,
R_f-Wert: 0,19 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)

Beispiel XXI

4-(Piperidin-4-yl)buttersäure-methylester-hydrochlorid

- 25 Zu 800 ml Methanol tropft man unter Rühren bei -10° C langsam 18 ml Thionylchlorid. Anschließend tropft man bei gleicher Temperatur eine Lösung von 44,3 g 4-(Piperidin-4-yl)-buttersäurehydrochlorid in 100 ml Methanol zu und rührt 16 Stunden bei Raumtemperatur. Man dampft ein und verteilt den Rückstand wird zwischen 50%iger Kaliumcarbonat-Lösung und Ether. Die wäßrige Phase wird zweimal mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird in Methanol gelöst, mit etherischer Salzsäure auf pH 6 angesäuert und eingedampft. Der verbleibende Rückstand wird mit Aceton verrieben und abgenutscht.
- 30 Ausbeute: 35,5 g (89% der Theorie),
Schmelzpunkt: 99—105° C (Zersetzung)

35

Herstellung der Endverbindungen

Beispiel 1

- 40 2-[2-(1-tert-Butyloxycarbonylmethyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-1-methyl-7-trifluoracetyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-imidazo-[4',5' : 4,5]benzo[1,2-d]azepin

- 45 Eine Suspension von 1,4 g 1-Methyl-2-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-7-trifluoracetyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-imidazo-[4',5' : 4,5]benzo[1,2-d]azepin, 716 mg Bromessigsäure-tert-butylester und 1,05 g N-Ethyl-diisopropylamin in 10 ml Acetonitril wird 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abgedampft und der Rückstand in Essigester gelöst. Die Essigester-Phase wird mit Wasser, verdünnter Natriumcarbonat-Lösung, Natriumthiosulfat-Lösung, Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet, eingedampft und der Rückstand mit Essigester über Aluminiumoxid chromatographiert.
- 50 Ausbeute: 0,60 g (33% der Theorie),
Schmelzpunkt: 163—167° C
R_f-Wert: 0,50 (Reversed Phase RP-8; Methanol/5%ige Kochsalzlösung 6 : 4).
- Analog Beispiel 1 werden folgende Verbindungen erhalten:

- 55 (1) 1-tert-Butyloxycarbonylmethyl-2-[2-(1-tert-butylloxycarbonylmethyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-7-trifluoracetyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-imidazo[4',5' : 4,5]benzo[1,2-d]azepin (A) und 2-[2-(1-tert-Butyloxycarbonylmethyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-7-trifluoracetyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-imidazo[4',5' : 4,5]benzo[1,2-d]azepin (B)
- 60 Als Edukt wurde Verbindung 3 des Beispiels V eingesetzt. Das Rohprodukt wurde mit Cyclohexan/Essigester (1 : 1) über Aluminiumoxid chromatographiert.
- Verbindung A:
R_f-Wert: 0,45 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 95 : 5 : 1)
- Verbindung B:
Massenspektrum: M + = 622
R_f-Wert: 0,24 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 95 : 5 : 1).
- 65 (2) 2-[1-(3-Ethoxycarbonyl-propyl)-piperidin-4-yl]-7-trifluoracetyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-imidazo[4',5' : 4,5]benzo[1,2-d]azepin
Es wird Verbindung 4 des Beispiels V mit 3-Brombuttersäureethylester umgesetzt.
R_f-Wert: 0,51 (Aluminiumoxid; Methylenchlorid/Methanol = 98 : 2).

(3) 2-[1-(3-Ethoxycarbonyl-propyl)-piperidin-4-yl]-1-methyl-7-trifluoracetyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-imidazo[4',5':4,5]benzo[1,2-d]azepin

Es wird Verbindung 5 des Beispiels V mit 3-Brombuttersäureethylester umgesetzt.

Schmelzpunkt: 154–156°C

R_f-Wert: 0,14 (Aluminiumoxid; Methylenchlorid/Methanol = 99,5 : 0,5).

(4) 2-[2-(1-tert-Butyloxycarbonylmethyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-7-trifluoracetyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-oxazolo[4',5':4,5]benzo[1,2-d]azepin

Der Rückstand wird mit Cyclohexan/Essigester (3 : 2) über Aluminiumoxid chromatographiert.

R_f-Wert: 0,54 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester 3 : 2).

(5) 2-[2-(1-Ethoxycarbonylmethyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-7-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-2H,5H-dioxolo[4,5-:4,5]benzo[1,2-d]azepin.

(6) 2-[(1-tert-Butyloxycarbonylmethyl-piperidin-4-yl)-aminocarbonyl]-1,7-dimethyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-imidazo[4',5':4,5]benzo[1,2-d]azepin.

(7) 2-[2-(1-Ethoxycarbonylmethyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-2,7-dimethyl-6,7,8,9-tetrahydro-2H,5H-dioxolo[4',5':4,5]benzo[1,2-d]azepin.

(8) 2-[2-(1-tert-Butyloxycarbonylmethyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-7-trifluoracetyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-thiazolo[4',5':4,5]benzo[1,2-d]azepin

Beispiel 2

2-[2-(1-Carboxymethyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-1-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-imidazo[4',5':4,5]benzo[1,2-d]azepintrihydrochlorid

Eine Lösung von 580 mg 2-[2-(1-tert-Butyloxycarbonylmethylpiperidin-4-yl)-ethyl]-1-methyl-7-trifluoracetyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-imidazo[4',5':4,5]benzo[1,2-d]azepin in 20 ml 3N Salzsäure wird 4 Stunden auf 100°C erhitzt. Das Lösungsmittel wird abgedampft. Man gibt Toluol zu und dampft erneut ein. Der verbleibende, hygroskopische Feststoff wird mit Aceton verrieben, abgenutscht und im Exsikkator getrocknet.

Ausbeute: 480 mg (90% der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 200°C Zersetzung

Massenspektrum: M⁺ = 370

R_f-Wert: 0,83 (Reversed Phase RP-8; Methanol/5%ige Kochsalzlösung 6 : 4).

Analog Beispiel 2 werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 2-[2-(1-Carboxymethyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-imidazo[4',5':4,5]benzo[1,2-d]azepin-trihydrochlorid

Als Edukt wird Verbindung 1B des Beispiels 1 eingesetzt.

Schmelzpunkt ab 200°C Zersetzung

Massenspektrum: M⁺ = 356

R_f-Wert: 0,77 (Reversed Phase RP-8; Methanol/5%ige Kochsalzlösung 6 : 4).

(2) 1-Carboxymethyl-2-[2-(1-carboxymethyl-piperidin-4-yl)ethyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-imidazo[4',5':4,5]benzo[1,2-d]azepin-trihydrochlorid

Als Edukt wird Verbindung 1A des Beispiels 1 eingesetzt.

Schmelzpunkt: ab 195°C Zersetzung

Massenspektrum: (M + H)⁺ = 415

R_f-Wert: 0,74 (Reversed Phase RP-8; Methanol/5%ige Kochsalzlösung 6 : 4).

(3) 2-[4-(3-Carboxy-propyl)-piperazin-1-yl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-imidazo[4',5':4,5]benzo[1,2-d]azepin-trihydrochlorid

Als Edukt wird die Verbindung des Beispiels 5 eingesetzt. Die Hydrolyse erfolgt durch 3-stündiges Erhitzen auf 110°C in einem Gemisch aus 6N Salzsäure/Essigsäure (2 : 1).

Schmelzpunkt: > 250°C

Massenspektrum: (M + H)⁺ = 358

R_f-Wert: 0,84 (Reversed Phase RP-8; Methanol/5%ige Kochsalzlösung 6 : 4).

(4) 2-[4-(3-Carboxy-propyl)-piperazin-1-yl]-1-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-imidazo[4',5':4,5]benzo[1,2-d]azepin-trihydrochlorid

Als Edukt wird die Verbindung 1 des Beispiels 5 eingesetzt. Die Hydrolyse erfolgt durch 2-stündiges Erhitzen auf 110°C in einem Gemisch aus 6N Salzsäure/Essigsäure (2 : 1).

Schmelzpunkt ab 186°C Zersetzung

Massenspektrum: M⁺ = 371

R_f-Wert: 0,83 (Reversed Phase RP-8; Methanol/5%ige Kochsalzlösung 6 : 4).

(5) 2-[4-(3-Carboxy-propyl)-piperidin-1-yl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-imidazo[4',5':4,5]benzo[1,2-d]azepin-dihydrochlorid

Als Edukt wird die Verbindung 2 des Beispiels 5 eingesetzt. Die Hydrolyse erfolgt durch 4-stündiges Erhitzen auf 110°C in einem Gemisch aus 6N Salzsäure/Essigsäure (2 : 1).

Schmelzpunkt: 213,5°C (Zersetzung)

Massenspektrum: M⁺ = 356

R_f-Wert: 0,62 (Reversed Phase RP-8; Methanol/5%ige Kochsalzlösung 6 : 4).

(6) 2-[4-(3-Carboxy-propyl)-piperidin-1-yl]-1-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-imidazo[4',5':4,5]benzo[1,2-d]azepin-dihydrochlorid

Als Edukt wird die Verbindung 3 des Beispiels 5 eingesetzt. Die Hydrolyse erfolgt durch 5-stündiges Erhitzen auf 100°C in einem Gemisch aus 6N Salzsäure/Essigsäure (2:1).
Schmelzpunkt: 50°C

Massenspektrum: $(M + H)^+ = 371$

R_F-Wert: 0,62 (Reversed Phase RP-8; Methanol/5%ige Kochsalzlösung 6:4).

(7) 2-[2-(1-Carboxymethyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-7-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-imidazo[4',5':4,5]benzo[1,2-d]azepintrihydrochlorid

Als Edukt wird die Verbindung des Beispiels 7 eingesetzt. Es wird 2 Stunden auf 100°C erhitzt.

Schmelzpunkt: 213—224°C (Zersetzung)

Massenspektrum: $(M + H)^+ = 371$

R_F-Wert: 0,63 (Reversed Phase RP-8; Methanol/5%ige Kochsalzlösung 6:4).

(8) 2-[2-(1-Carboxymethyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-1,7-dimethyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-imidazo[4',5':4,5]benzo[1,2-d]azepin-trihydrochlorid

Als Edukt wird die Verbindung 1 des Beispiels 7 eingesetzt. Es wird 6 Stunden auf 100°C erhitzt.

Schmelzpunkt: ab 200°C Zersetzung

Massenspektrum: $(M + H)^+ = 385$

R_F-Wert: 0,64 (Reversed Phase RP-8; Methanol/5%ige Kochsalzlösung 6:4).

(9) 2-[1-(3-Carboxy-propyl)-piperidin-4-yl]-6, 7,8,9-tetrahydro-5H-imidazo[4',5':4,5]benzo[1,2-d]azepin-trihydrochlorid

Als Edukt wird die Verbindung 2 des Beispiels 1 eingesetzt. Es wird 5 Stunden in 2N Salzsäure auf 100°C erhitzt.

Schmelzpunkt: 290—294°C

Massenspektrum: $(M + H)^+ = 357$

R_F-Wert: 0,74 (Reversed Phase RP-8; Methanol/5%ige Kochsalzlösung 6:4).

(10) 2-[1-(3-Carboxy-propyl)-piperidin-4-yl]-1-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-imidazo[4',5':4,5]benzo[1,2-d]azepin-trihydrochlorid

Als Edukt wird die Verbindung 3 des Beispiels 1 eingesetzt. Es wird 3 Stunden in einem Gemisch aus 6N Salzsäure/Essigsäure/-Wasser (1:1:1) auf 100°C erhitzt.

Massenspektrum: $M^+ = 370$

R_F-Wert: 0,72 (Reversed Phase RP-8; Methanol/5%ige Kochsalzlösung 6:4).

(11) 2-[2-(1-Carboxymethyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-oxazolo[4',5':4,5]benzo[1,2-d]azepin-dihydrochlorid

Als Edukt wird die Verbindung des Beispiels 8 eingesetzt. Es wird 45 Minuten in 2N Salzsäure auf 100°C erhitzt. Der verbleibende Rückstand wird mit wenig Wasser verrieben und abgenutscht.

Massenspektrum: $M^+ = 357$

R_F-Wert: 0,77 (Reversed Phase RP-8; Methanol/5%ige Kochsalzlösung 6:4).

(12) 2-[2-(1-Carboxymethyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-thiazolo[4',5':4,5]benzo[1,2-d]azepin-dihydrochlorid.

(13) 2-[(1-Carboxymethyl-piperidin-4-yl)-aminocarbonyl]-1,7-dimethyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-imidazo[4',5':4,5]benzo[1,2-d]azepin-trihydrochlorid.

(14) 2-[2-(4-Carboxymethyl-3-oxo-piperazin-1-yl)-ethyl]-1,7-dimethyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-imidazo[4',5':4,5]benzo[1,2-d]azepin-trihydrochlorid.

(15) 2-[(trans-4-Carboxy-cyclohexyl)-methyl]-aminocarbonyl]-1,7-dimethyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-imidazo[4',5':4,5]benzo[1,2-d]azepin-dihydrochlorid.

(16) 2-[2-(4-(Carboxy-methyloxy)-phenyl)-ethyl]-1,7-dimethyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-imidazo[4',5':4,5]benzo[1,2-d]azepin-dihydrochlorid

Beispiel 3

1-Methyl-2-[2-(1-methoxycarbonylmethyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-imidazo[4',5':4,5]benzo[1,2-d]azepin-trihydrochlorid

Zu einer gut gerührten Lösung von 200 mg 2-[2-(1-Carboxymethylpiperidin-4-yl)-ethyl]-1-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-imidazo[4',5':4,5]benzo[1,2-d]azepin-trihydrochlorid in 10 ml Methanol tropft man unter Stickstoffatmosphäre bei -78°C 0,2 ml Thionylchlorid. Man rührt kurz bei dieser Temperatur, entfernt das Kühlbad und läßt Raumtemperatur erreichen. Die Reaktionslösung wird eingedampft und der Rückstand mehrmals mit Toluol/Methanol eingedampft. Nach dem Trocknen des Feststoffs im Exsikkator wird das Produkt mit Aceton verrieben, abgenutscht und bei 60°C unter vermindertem Druck getrocknet.

Ausbeute: 170 mg (86% der Theorie),

Schmelzpunkt: 185—195°C (Der Methylester ist mit freier Säure verunreinigt)

Massenspektrum: $M^+ = 384$

R_F-Wert: 0,68 (Reversed Phase RP-8; Methanol/5%ige Kochsalzlösung 6:4).

Beispiel 4

2-[2-(1-Ethoxycarbonylmethyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-1-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-imidazo[4',5':4,5]benzo[1,2-d]azepin-trihydrochlorid

Über eine Lösung von 150 mg 1-Methyl-2-[2-(1-methoxycarbonylmethyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-imidazo-[4',5':4,5]benzo[1,2-d]azepin-trihydrochlorid in 20 ml Ethanol leitet man 5 Minuten Chlorwasserstoff. Das Lösungsmittel wird eingedampft. Zum Rückstand gibt man Toluol und dampft erneut ein. Der Rückstand wird wieder in Ethanol gelöst und erneut Chlorwasserstoff wie oben beschrieben übergeleitet. Das Rohprodukt wird mit Aceton verrieben, abgenutscht und unter vermindertem Druck bei 60°C getrocknet.

Ausbeute: 118 mg (75% der Theorie).

Schmelzpunkt: ab 210°C Zersetzung

Massenspektrum: $M^+ = 398$

R_f-Wert: 0,64 (Reversed Phase RP-8; Methanol/5%ige Kochsalzlösung 6 : 4).

Analog Beispiel 4 werden folgende Verbindungen erhalten:

- (1) 2-[2-(1-Cyclohexyloxycarbonylmethyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-1-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-imidazo[4',5':4,5]benzo[1,2-d]azepin-trihydrochlorid.
- (2) 2-[2-(1-Isopropyloxycarbonylmethyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-1,7-dimethyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-imidazo[4',5':4,5]benzo[1,2-d]azepin-trihydrochlorid.
- (3) 2-[2-(1-Ethoxycarbonylmethyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-imidazo[4',5':4,5]benzo[1,2-d]azepin-trihydrochlorid.
- (4) 2-[2-(1-Isopropyloxycarbonylmethyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-imidazo[4',5':4,5]benzo[1,2-d]azepin-trihydrochlorid.
- (5) 1-Ethoxycarbonylmethyl-2-[2-(1-ethoxycarbonylmethyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-imidazo[4',5':4,5]benzo[1,2-d]azepin-trihydrochlorid.
- (6) 2-[2-(1-Ethoxycarbonylmethyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-oxazolo[4',5':4,5]benzo[1,2-d]azepin-dihydrochlorid

Beispiel 5

2-[4-(3-Ethoxycarbonyl-propyl)-piperazin-1-yl]-7-trifluoracetyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-imidazo[4',5':4,5]benzo[1,2-d]azepin

Eine Suspension von 2,60 g 2-Chlor-7-trifluoracetyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-imidazo[4',5':4,5]benzo[1,2-d]azepin, 16,7 g 4-Piperazino-buttersäure-ethylester und 18 ml N-Ethyl-diisopropylamin in 20 ml Dioxan wird 5 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Die Reaktionslösung wird mit Methylenchlorid verdünnt und dreimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet, eingedampft und der Rückstand mit Methylenchlorid/Methanol (95 : 5) über Kieselgel chromatographiert.

Ausbeute: 0,92 g (23% der Theorie).

R_f-Wert: 0,16 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 95 : 5).

Analog Beispiel 5 werden folgende Verbindungen erhalten:

- (1) 2-[4-(3-Ethoxycarbonyl-propyl)-piperazin-1-yl]-1-methyl-7-trifluoracetyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-imidazo[4',5':4,5]benzo[1,2-d]azepin
R_f-Wert: 0,26 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 95 : 5).
- (2) 2-[4-(3-Methoxycarbonyl-propyl)-piperidin-1-yl]-7-trifluoracetyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-imidazo[4',5':4,5]benzo[1,2-d]azepin
Als Aminkomponente wird 4-(Piperidin-4-yl)-buttersäure-methylester eingesetzt. Das Reaktionsgemisch wird 27 Stunden zum Rückfluß erhitzt.
R_f-Wert: 0,25 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 97 : 3).
- (3) 2-[4-(3-Methoxycarbonyl-propyl)-piperidin-1-yl]-1-methyl-7-trifluoracetyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-imidazo[4',5':4,5]benzo[1,2-d]azepin
Als Aminkomponente wird 4-(Piperidin-4-yl)-buttersäure-methylester eingesetzt. Das Reaktionsgemisch wird 37 Stunden zum Rückfluß erhitzt.
Schmelzpunkt: 165—167°C
R_f-Wert: 0,58 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 95 : 5).

Beispiel 6

2-[4-(3-Carboxy-propyl)-piperidin-1-yl]-7-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-imidazo[4',5':4,5]benzo[1,2-d]azepin-dihydrochlorid

Zu 0,84 ml Ameisensäure und 0,66 ml 37%ige Formalin-Lösung in 5 ml Wasser gibt man bei 0°C 1,0 g 2-[4-(3-Carboxy-propyl)piperidin-1-yl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-imidazo[4',5':4,5]benzo[1,2-d]azepin-dihydrochlorid und portionsweise 0,71 g Natriumhydrogencarbonat. Das Reaktionsgemisch wird 5 Stunden auf 80°C erhitzt. Anschließend wird eingedampft und nach Zugabe von Wasser erneut eingedampft. Zum verbleibenden Rückstand gibt man Wasser und säuert mit konz. Salzsäure auf pH 1 an. Das Lösungsmittel wird abgedampft, der Rückstand mit wenig Wasser verrieben und abgenutscht. Nach erneutem Verreiben mit Aceton und Abnutschen wird das Produkt bei 60°C unter vermindertem Druck getrocknet.

Ausbeute: 1,0 g (74% der Theorie).

Schmelzpunkt ab 214°C (Sinterung)

Massenspektrum: $M^+ = 370$

R_F-Wert: 0,57 (Reversed Phase RP-8; Methanol/5%ige Kochsalzlösung 6 : 4).
 Analog Beispiel 6 werden folgende Verbindungen erhalten:

- (1) 2-[4-(3-Carboxy-propyl)-piperidin-1-yl]-1,7-dimethyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-imidazo[4',5' : 4,5]benzo[1,2-d]azepin-dihydrochlorid
 Als Edukt wird die Verbindung 6 des Beispiels 2 eingesetzt.
 Schmelzpunkt: ab 206°C (Sinterung)
 Massenspektrum: M⁺ = 384
 R_F-Wert: 0,53 (Reversed Phase RP-8; Methanol/5%ige Kochsalzlösung 6 : 4).
- (2) 2-[4-(3-Carboxy-propyl)-piperazin-1-yl]-1,7-dimethyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-imidazo[4',5' : 4,5]benzo[1,2-d]azepin-trihydrochlorid
 Als Edukt wird die Verbindung 4 des Beispiels 2 eingesetzt.
 Schmelzpunkt: ab 65°C Sinterung, ab 138°C Zersetzung
 Massenspektrum: M⁺ = 385
 R_F-Wert: 0,10 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 8 : 2 : 0,2).
- (3) 2-[1-(3-Carboxy-propyl)-piperidin-4-yl]-1,7-dimethyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-imidazo[4',5' : 4,5]benzo[1,2-d]azepintrihydrochlorid
 Als Edukt wird die Verbindung 10 des Beispiels 2 eingesetzt. Nach dem Ansäuern mit Salzsäure wird zur Trockne eingedampft.
 Massenspektrum: M⁺ = 384
 R_F-Wert: 0,69 (Reversed Phase RP-8; Methanol/5%ige Kochsalzlösung 6 : 4).
- (4) 2-[1-(3-Carboxy-propyl)-piperidin-4-yl]-7-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-imidazo[4',5' : 4,5]benzo[1,2-d]azepin-trihydrochlorid
 Als Edukt wird die Verbindung 9 des Beispiels 2 eingesetzt. Nach dem Ansäuern mit Salzsäure wird zur Trockne eingedampft.
 Massenspektrum: M⁺ = 370
 R_F-Wert: 0,65 (Reversed Phase RP-8; Methanol/5%ige Kochsalzlösung 6 : 4).

Beispiel 7

- 2-[2-(1-Ethoxycarbonylmethyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-7-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-imidazo[4',5' : 4,5]benzo[1,2-d]azepin-trihydrochlorid

Eine Suspension aus 1,0 g 2-[2-(1-Carboxymethyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-imidazo[4',5' : 4,5]benzo[1,2-d]azepin-trihydrochlorid, 0,50 g Natriumhydrogencarbonat, 0,92 g Ameisensäure und 0,49 g 37%ige Formalin-Lösung wird 4 Stunden auf 100°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft. Nach Zugabe von 3N Salzsäure wird erneut eingedampft. Der Rückstand wird in absolutem Ethanol suspendiert. Über die Suspension leitet man Chlorwasserstoff. Es wird eingedampft und nach Zugabe von Toluol erneut eingedampft. Diese Veresterungsprozedur wird wiederholt. Der verbleibende Rückstand wird in Methylenchlorid suspendiert und das Produkt mit wenig absolutem Ethanol in Lösung gebracht. Anorganische Bestandteile werden abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Das Rohprodukt wird mit Aceton verrieben, abgenutscht und unter vermindertem Druck getrocknet.
 Ausbeute: 1,0 g (94% der Theorie),
 Schmelzpunkt: ab 205–210°C (Zersetzung)
 Massenspektrum: M⁺ = 398
 R_F-Wert: 0,65 (Aluminiumoxid; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 90 : 10 : 1).
 Analog Beispiel 7 werden folgende Verbindungen erhalten:

- (1) 1, 7-Dimethyl-2-[2-(1-ethoxycarbonylmethyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-imidazo[4',5' : 4,5]benzo[1,2-d]azepin-trihydrochlorid
 Schmelzpunkt: 175°C (Zersetzung)
 Massenspektrum: M⁺ = 412
 R_F-Wert: 0,88 (Aluminiumoxid; Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 90 : 10 : 1).
- (2) 2-[2-(1-Cyclohexyloxycarbonylmethyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-1,7-dimethyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-imidazo[4',5' : 4,5]benzo[1,2-d]azepin-trihydrochlorid
- (3) 2-[2-(4-Ethoxycarbonylmethyl-3-oxo-piperazin-1-yl)-ethyl]-1,7-dimethyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-imidazo[4',5' : 4,5]benzo[1,2-d]azepin-trihydrochlorid
- (4) 2-[(trans-4-Ethoxycarbonyl-cyclohexyl)-methyl]-aminocarbonyl]-1,7-dimethyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-imidazo[4',5' : 4,5]benzo[1,2-d]azepin-dihydrochlorid
- (5) 2-[2-(4-Ethoxycarbonyl-methoxy-phenyl)-ethyl]-1,7-dimethyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-imidazo[4',5' : 4,5]benzo[1,2-d]azepin-dihydrochlorid

Beispiel 8

- 2-[2-(1-tert-Butyloxycarbonylmethyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-7-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-imidazo[4',5' : 4,5]benzo[1,2-d]azepin

Ein Gemisch aus 1,1 g 2-[2-(1-tert-Butyloxycarbonylmethyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-7-trifluoracetyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-oxazolo[4',5' : 4,5]benzo[1,2-d]azepin und 22 ml 2N Natronlauge in 20 ml Methanol und 20 ml Tetra-

hydrofuran wird 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wird mit 2,2 ml 2N Salzsäure neutralisiert und eingedampft. Der Rückstand wird zwischen Wasser und Essigester verteilt. Nach Zugabe von wenig Natriumhydrogencarbonat wird die Essigester-Phase abgetrennt und die wäßrige Phase mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und g. sättigter Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft.

Ausbeute: 0,88 g (99% der Theorie),

R_f-Wert: 0,54 (Reversed Phase RP-8; Methanol/5%ige Kochsalzlösung 6 : 4).

Analog Beispiel 8 werden folgende Verbindungen erhalten:

- (1) 2-[2-(1-tert.-Butyloxycarbonylmethyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-thiazolo[4',5' : 4,5]benzo[1,2-d]azepin. 10
- (2) 2-[2-(1-Carboxymethyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-7-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-2H,5H-dioxolo[4',5' : 4,5]benzo[1,2-d]azepindihydrochlorid
Der Rückstand wird chromatographiert.
- (3) 2-[2-(1-Carboxymethyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-2,7-dimethyl-6,7,8,9-tetrahydro-2H,5H-dioxolo[4',5' : 4,5]benzo[1,2-d]azepindihydrochlorid 15
Der Rückstand wird chromatographiert.

Beispiel 9

Trockenampulle mit 2,5 mg Wirkstoff pro 1 ml

Zusammensetzung:

Wirkstoff	2,5 mg	25
Mannitol	50,0 mg	
Wasser für Injektionszwecke, ad	1,0 ml	

Herstellung

Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet. Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

Beispiel 10

Trockenampulle mit 35 mg Wirkstoff pro 2 ml

Zusammensetzung:

Wirkstoff	35,0 mg	40
Mannitol	100,0 mg	
Wasser für Injektionszwecke, ad	2,0 ml	

Herstellung

Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet. Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

Beispiel 11

Tablette mit 50 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	50,0 mg	55
(2) Milchzucker	98,0 mg	
(3) Maisstärke	50,0 mg	
(4) Polyvinylpyrrolidon	15,0 mg	
(5) Magnesiumstearat	2,0 mg	
	<u>215,0 mg</u>	60

Herstellung

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (4) granuliert. Das getrocknete Granulat wird (5) zugemischt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Tüpfel. Durchmesser der Tabletten: 9 mm.

Beispiel 12

Tablett mit 350 mg Wirkstoff

5 Zusammensetzung:

	(1) Wirkstoff	350,0 mg
	(2) Milchzucker	136,0 mg
	(3) Maisstärke	80,0 mg
10	(4) Polyvinylpyrrolidon	30,0 mg
	(5) Magnesiumstearat	4,0 mg
		<u>600,0 mg</u>

Herstellung

15 (1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zugemischt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilerbe.
Durchmesser der Tabletten: 12 mm.

20

Beispiel 13

Kapseln mit 50 mg Wirkstoff

25 Zusammensetzung:

	(1) Wirkstoff	50,0 mg
	(2) Maisstärke getrocknet	58,0 mg
	(3) Milchzucker pulverisiert	50,0 mg
30	(4) Magnesiumstearat	2,0 mg
		<u>160,0 mg</u>

Herstellung

35 (1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben.
Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 3 abgefüllt.

Beispiel 14

40

Kapseln mit 350 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

	(1) Wirkstoff	350,0 mg
45	(2) Maisstärke getrocknet	46,0 mg
	(3) Milchzucker pulverisiert	30,0 mg
	(4) Magnesiumstearat	4,0 mg
		<u>430,0 mg</u>

50

Herstellung

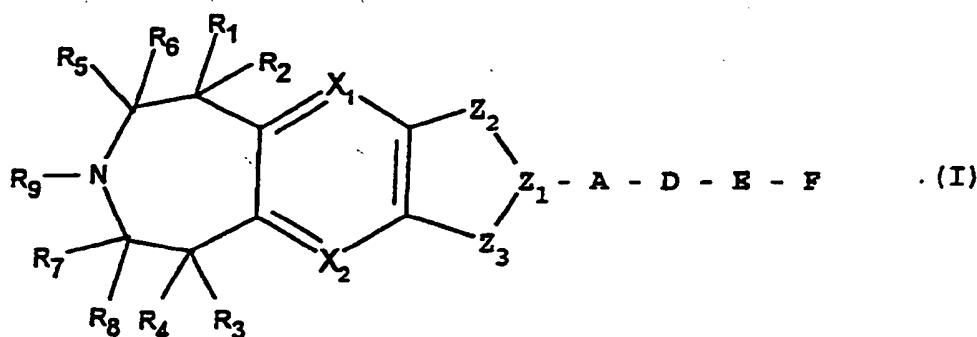
(1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben.
55 Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 0 abgefüllt.

Patentansprüche

1. Tricyclische Azepinderivate der allgemeinen Formel

60

65



in der

R_1 und R_3 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom, eine C_{1-3} -Alkyl-, Aryl-, Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy-, Cyano-, Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkylaminocarbonyl- oder Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-aminocarbonylgruppe,

R_2 , R_4 , R_6 und R_8 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe oder

R_1 zusammen mit R_2 oder R_3 zusammen mit R_4 jeweils auch ein Sauerstoffatom,

R_5 und R_7 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom, eine C_{1-3} -Alkyl-, Aryl-, Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkylaminocarbonyl- oder Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-aminocarbonylgruppe,

R_9 ein Wasserstoffatom, eine C_{1-8} -Alkyl-, C_{3-7} -Cycloalkyl- oder C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine Arylgruppe substituierte C_{3-6} -Alkenyl- oder C_{3-6} -Alkynylgruppe, wobei die Alkenyl- und Alkynylgruppe jeweils nicht über den Vinyl- oder Ethinylteil mit dem Stickstoffatom verbunden sein kann, eine Aryl- C_{1-3} -alkyl-, Heteroaryl- C_{1-3} -alkyl-, Hydroxy- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkoxy- C_{1-3} -alkyl-, Amino- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkylamino- C_{1-3} -alkyl-, Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-amino- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkylcarbonylamino- C_{1-3} -alkyl-, N- $(C_{1-3}$ -Alkyl)- C_{1-3} -alkylcarbonylamino- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkylsulfonylamino- C_{1-3} -alkyl-, N- $(C_{1-3}$ -Alkyl)- C_{1-3} -alkylsulfonylamino- C_{1-3} -alkyl-, Cyano- C_{1-3} -alkyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkyl-, Aminocarbonyl- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkylaminocarbonyl- C_{1-3} -alkyl-, Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-aminocarbonyl- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl-, Arylmethyloxy-, Formyl-, Acetyl-, Trifluoroacetyl-, 2,2,2-Trifluorethyl-, Amidino- oder

$R_{10}CO-O-(R_{11}CR_{12})-O-CO$ -Gruppe, in der

R_{10} eine C_{1-8} -Alkyl-, C_{5-7} -Cycloalkyl-, Aryl- oder Aryl- C_{1-3} -alkylgruppe,

R_{11} ein Wasserstoffatom, eine C_{1-3} -Alkyl-, C_{5-7} -Cycloalkyl- oder Arylgruppe und

R_{12} ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe darstellen,

X_1 und X_2 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Stickstoffatom oder eine durch den Rest R_a substituierte Methingruppe, in der

R_a jeweils ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, eine C_{1-3} -Alkyl-, Trifluormethyl-, C_{1-3} -Alkoxy- oder Cyanogruppe darstellt,

Z_1 eine Methingruppe,

Z_2 ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Methylen- oder Carbonylgruppe oder eine durch den Rest R_b substituierte Iminogruppe und

Z_3 ein Stickstoffatom oder eine durch den Rest R_c substituierte Methingruppe oder

Z_1 eine $>CR_b$ -Gruppe,

Z_2 ein Sauerstoffatom, eine Methylen- oder eine durch den Rest R_b substituierte Iminogruppe und

Z_3 ein Sauerstoffatom oder eine Methylen- oder eine durch den Rest R_b substituierte Iminogruppe, in denen

R_b ein Wasserstoffatom, eine C_{1-6} -Alkyl-, C_{3-7} -Cycloalkyl-, Aryl- C_{1-3} -alkyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkyl-,

C_{1-6} -Alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkyl-, C_{3-7} -Cycloalkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkyl-, Aminocarbonyl- C_{1-3} -alkyl-,

C_{1-3} -Alkylaminocarbonyl- C_{1-3} -alkyl- oder Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-aminocarbonyl- C_{1-3} -alkylgruppe und

R_c ein Wasserstoffatom, eine C_{1-6} -Alkyl-, C_{3-7} -Cycloalkyl-, Carboxy-, C_{1-6} -Alkoxycarbonyl-, C_{5-7} -Cycloalkoxycarbonyl-, Cyano-, Aminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkylaminocarbonyl- oder Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-aminocarbonylgruppe darstellen,

A eine Bindung, eine geradkettige oder verzweigte C_{1-6} -Alkylengruppe,

eine $-(CH_2)_1-O-$, $-(CH_2)_m-CO-$, $-CO-(CH_2)_1-$, $-(CH_2)_m-CO-NR_b-$, $-CO-NR_b-(CH_2)_1-$ oder $-(CH_2)_1-NR_b-CO$ -Gruppe, in denen das Sauerstoff- oder Stickstoffatom nicht mit einem Heteroatom des Restes D verknüpft sein kann sowie

R_b wie vorstehend erwähnt definiert ist,

l die Zahl 1, 2 oder 3 und

m die Zahl 0, 1 oder 2 darstellen,

D eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituierte C_{4-7} -Cycloalkylengruppe, eine g gegebenenfalls durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen oder durch eine Arylgruppe substituierte

C_{5-7} -Cycloalkylengruppe, in der eine $>CH$ -Einheit durch ein Stickstoffatom ersetzt ist, wobei in den vorstehend erwähnten 5- bis 7-gliedrig n Ringen jeweils eine zu einem Stickstoffatom benachbarte Methylen- oder eine durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,

ine gegebenenfalls durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen oder durch eine Arylgruppe substituierte

C₆-7-Cycloalkylengruppe, in der zw i 1,4-ständige >CH-Einheiten jeweils durch ein Stickstoffatom ersetzt sind, und wobei zusätzlich in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Ringen jeweils eine zu ein m Stickstoffatom benachbarte M thylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann, oder
 5 eine Phenylengruppe, die durch Flu r-, Chlor- oder Bromatome, durch C₁-3-Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C₁-3-Alkoxy-, Amino-, C₁-3-Alkylamino-, Di-(C₁-3-alkyl)-amino-, Nitro-, Cyano-, Carboxy-, C₁-6-Alkoxy-carbonyl-, C₅-7-Cycloalkoxy-carbonyl-, Aryl-C₁-3-alkoxy-, Carboxy-C₁-3-alkoxy-, C₁-6-Alkoxy-carbonyl-C₁-3-alkoxy- oder C₅-7-Cycloalkoxy-carbonyl-C₁-3-alkoxygruppen mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,
 10 E eine Bindung, eine geradkettige oder verzweigte C₁-6-Alkylengruppe, die durch eine C₁-6-Alkyl-, C₂-4-Alkenyl-, C₂-4-Alkyl-, Hydroxy-, C₁-3-Alkoxy-, Amino-, C₁-3-Alkylamino-, Di-(C₁-3-alkyl)-amino-, Aryl-, Pyridyl-, R₆-CO-NR₄-, R₆O-CO-NR₄-, R₄-SO₂-NR₄-, Aryl-SO₂-NR₄- oder Di-(C₁-3-alkyl)-amino-CO-NR₄-Gruppe substituiert sein kann, in denen R₆ wie vorstehend erwähnt definiert ist und
 15 R₄ ein Wasserstoffatom, eine C₁-6-Alkyl- oder C₅-7-Cycloalkylgruppe darstellt, und F eine Carbonylgruppe, die durch eine Hydroxy-, C₁-8-Alkoxy-, Aryl-C₁-3-alkoxy- oder R₁₃O-Gruppe substituiert ist, wobei
 R₁₃ eine C₄-7-Cycloalkyl-, C₃-7-Cycloalkyl-C₁-3-alkyl-, C₉-12-Benzocycloalkyl- oder Arylgruppe darstellt,
 20 oder eine R₄CO-O-CHR₁₅-O-CO-Gruppe, in der
 R₁₄ eine C₁-3-Alkyl-, C₁-3-Alkoxy-, C₅-7-Cycloalkyl-, C₅-7-Cycloalkoxy-, Aryl-, Aryloxy-, Aryl-C₁-3-alkyl- oder Aryl-C₁-3-alkoxygruppe und
 R₁₅ ein Wasserstoffatom oder eine C₁-3-Alkylgruppe darstellen,
 25 bedeuten, deren Tautomere, deren Stereoisomere einschließlich deren Gemische und deren Salze, wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, unter den bei der Definition der vorstehenden Reste erwähnten Arylteilen eine Phenylgruppe, die durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch C₁-3-Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C₁-3-Alkoxy-, Amino-, C₁-3-Alkylamino-, Di-(C₁-3-alkyl)-amino-, Nitro-, Cyano-, Carboxy-, C₁-6-Alkoxy-carbonyl-, C₅-7-Cycloalkoxy-carbonyl-, Phenyl-C₁-3-alkoxy-, C₁-6-Alkoxy-carbonyl-C₁-3-alkoxy- oder C₅-7-Cycloalkoxy-carbonyl-C₁-3-alkoxygruppen mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden
 30 sein können, zu verstehen ist.
 2. Tricyclische Azepinderivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der
 R₁ und R₃ die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom, eine C₁-3-Alkyl-, Aryl-, Hydroxy-, C₁-3-Alkoxy-, Cyano-, Carboxy-, C₁-3-Alkoxy-carbonyl- oder Aminocarbonylgruppe,
 35 R₂, R₄, R₆ und R₈ die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom oder eine C₁-3-Alkylgruppe oder
 R₁ zusammen mit R₂ oder R₃ zusammen mit R₄ jeweils auch ein Sauerstoffatom,
 R₅ und R₇ die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom, eine C₁-3-Alkyl-, Aryl-, Carboxy-, C₁-3-Alkoxy-carbonyl- oder Aminocarbonylgruppe,
 40 R₉ ein Wasserstoffatom, eine C₁-8-Alkyl-, C₃-7-Cycloalkyl-, C₃-7-Cycloalkyl-C₁-3-alkyl-, Aryl-C₁-3-alkyl-, Heteroaryl-C₁-3-alkyl-, Hydroxy-C₁-3-alkyl-, C₁-3-Alkoxy-C₁-3-alkyl-, Amino-C₁-3-alkyl-, C₁-3-Alkylamino-C₁-3-alkyl-, Di-(C₁-3-alkyl)-amino-C₁-3-alkyl-, Cyano-C₁-3-alkyl-, Carboxy-C₁-3-alkyl-, C₁-3-Alkoxy-carbonyl-C₁-3-alkyl-, Aminocarbonyl-C₁-3-alkyl-, C₁-3-Alkoxy-carbonyl-, Arylmethyl xycarbonyl-, Formyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl-, Amidino- oder R₁₀CO-O-(R₁₁CR₁₂)-O-CO-Gruppe, in
 45 der
 R₁₀ eine C₁-8-Alkyl-, C₅-7-Cycloalkyl- oder Aryl-C₁-3-alkylgruppe,
 R₁₁ ein Wasserstoffatom oder eine C₁-3-Alkylgruppe und
 R₁₂ ein Wasserstoffatom oder eine C₁-3-Alkylgruppe darstellen,
 50 X₁ und X₂ jeweils eine durch den Rest R₄ substituierte Methingruppe, in der
 R₄ jeweils ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C₁-3-Alkyl-, Trifluormethyl-, C₁-3-Alkoxy- oder Cyanogruppe darstellt,
 Z₁ eine Methingruppe,
 55 Z₂ ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine durch den Rest R₆ substituierte Iminogruppe und
 Z₃ ein Stickstoffatom oder eine durch den Rest R₆ substituierte Methingruppe oder
 Z₁ eine >CR₅-Gruppe,
 Z₂ ein Sauerstoffatom oder eine Methylengruppe und
 Z₃ ein Sauerstoffatom oder eine Methylengruppe, in denen
 60 R₅ ein Wasserstoffatom, eine C₁-6-Alkyl-, C₃-7-Cycloalkyl-, Aryl-C₁-3-alkyl-, Carboxy-C₁-3-alkyl-, C₁-6-Alkoxy-carbonyl-C₁-3-alkyl-, C₃-7-Cycloalkoxy-carbonyl-C₁-3-alkyl- oder Aminocarbonyl-C₁-3-alkylgruppe und
 R₆ ein Wasserstoffatom, eine C₁-6-Alkyl-, Carboxy-, C₁-6-Alkoxy-carbonyl-, C₅-7-Cycloalkoxy-carbonyl- oder Cyanogruppe darstellt,
 A eine Bindung, eine geradkettig oder verzweigte C₁-6-Alkylengruppe,
 65 in -(CH₂)₁-O-, -(CH₂)_m-CO-, -(CH₂)_m-CO-NR₆- oder -CO-NR₆-(CH₂)₁-Gruppe, in denen das Sauerstoff- oder Stickstoffatom nicht mit einem Heteroatom des Restes D verknüpft sein kann sowie
 R₆ wie vorstehend erwähnt definiert ist,
 l di Zahl 1 oder 2 und
 m die Zahl 0, 1 oder 2 darstellen,

D eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituierte C_{4-7} -Cycloalkylengruppe, eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituierte C_{5-7} -Cycloalkylengruppe, in der eine $>CH$ -Einheit durch ein Stickstoffatom ersetzt ist, wobei in den vorstehend erwähnten 5- bis 7-gliedrigen Ringen jeweils eine zu einem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppe zusätzlich durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann, 5

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituierte C_{6-7} -Cycloalkylengruppe, in der zwei 1,4-ständige $>CH$ -Einheiten jeweils durch ein Stickstoffatom ersetzt sind, und wobei zusätzlich in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Ringen jeweils eine zu einem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann, oder 10

eine Phenylengruppe, die durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch C_{1-3} -Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy-, Aryl- C_{1-3} -alkoxy-, Carboxy- C_{1-3} -alkoxy-, C_{1-6} -Alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkoxy- oder C_{5-7} -Cycloalkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkoxygruppen mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

E eine Bindung, eine geradkettige oder verzweigte C_{1-6} -Alkylengruppe, die durch eine C_{2-4} -Alkenyl-, C_{2-4} -Alkynyl-, Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy-, Amino-, Aryl- oder Pyridylgruppe substituiert sein kann, und 15

F eine Carbonylgruppe, die durch eine Hydroxy-, C_{1-8} -Alkoxy-, Aryl- C_{1-3} -alkoxy- oder $R_{13}O$ -Gruppe substituiert ist, wobei

R_{13} eine C_{4-7} -Cycloalkyl- oder C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkylgruppe darstellt, oder eine $R_{14}CO-O-CHR_{15}-O-CO$ -Gruppe, in der 20

R_{14} eine C_{1-3} -Alkyl-, C_{1-3} -Alkoxy-, C_{5-7} -Cycloalkyl-, C_{5-7} -Cycloalkoxy-, Aryl-, Aryl- C_{1-3} -alkyl- oder Aryl- C_{1-3} -alkoxygruppe und

R_{15} ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe darstellen, bedeuten, deren Tautomere, deren Stereoisomere und Salze, wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, 25

unter den bei der Definition der vorstehenden Reste erwähnten Arylteilen eine Phenylgruppe, die durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch C_{1-3} -Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy-, Phenyl- C_{1-3} -alkoxy-, C_{1-6} -Alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkoxy- oder C_{5-7} -Cycloalkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkoxygruppen mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, zu verstehen ist.

3. Tricyclische Azepinderivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der 30

R_1 und R_3 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe, R_2 , R_4 , R_6 und R_8 jeweils ein Wasserstoffatom oder

R_1 zusammen mit R_2 oder R_3 zusammen mit R_4 jeweils auch ein Sauerstoffatom, R_5 und R_7 jeweils ein Wasserstoffatom,

R_9 ein Wasserstoffatom, eine C_{1-5} -Alkyl-, C_{1-3} -Alkanoyl-, Trifluoracetyl-, C_{1-4} -Alkoxycarbonyl- oder 35

Benzoyloxycarbonylgruppe, X_1 und X_2 jeweils eine Methingruppe, Z_1 eine Methingruppe,

Z_2 ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine durch den Rest R_b substituierte Iminogruppe und Z_3 ein Stickstoffatom oder 40

Z_1 eine $>CR_b$ -Gruppe, Z_2 ein Sauerstoffatom und Z_3 ein Sauerstoffatom, in denen

R_b ein Wasserstoffatom, eine C_{1-3} -Alkyl-, Phenyl- C_{1-3} -alkyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-5} -Alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkyl- oder C_{5-7} -Cycloalkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkylgruppe darstellt, 45

A eine Bindung, eine geradkettige oder verzweigte C_{1-4} -Alkylengruppe, eine $-(CH_2)_m-CO-NR_b$ - oder $-CO-NR_b-CH_2$ -Gruppe, in denen das Stickstoffatom nicht mit einem Heteroatom des Restes D verknüpft sein kann sowie

R_b wie vorstehend erwähnt definiert ist und 50

m die Zahl 0 oder 1 darstellt,

D eine 1,4-Cyclohexylengruppe, 55

eine 1,4-Piperidinylen- oder 1,4-Piperazinylenengruppe, in denen jeweils eine zu einem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann, oder

eine Phenylengruppe, die durch eine Carboxy-methoxy- oder C_{1-3} -Alkoxycarbonylmethoxygruppe substituiert sein kann,

E eine Bindung oder eine geradkettige oder verzweigte C_{1-4} -Alkylengruppe und 55

F eine Carbonylgruppe, die durch eine Hydroxy-, C_{1-5} -Alkoxy-, Benzoyloxy-, Cyclopentyloxy- oder Cyclohexyloxygruppe substituiert ist, bedeuten, deren Tautomere, deren Stereoisomere und Salze.

4. Tricyclische Azepinderivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der 60

R_1 bis R_8 jeweils ein Wasserstoffatom, R_9 ein Wasserstoffatom, eine C_{1-3} -Alkyl-, Acetyl- oder Trifluoracetylgruppe, X_1 und X_2 jeweils eine Methingruppe, Z_1 eine Methingruppe,

Z_2 ein Sauerstoffatom oder eine durch den Rest R_b substituierte Iminogruppe, wobei 65

R_b ein Wasserstoffatom, eine C_{1-3} -Alkyl-, Carboxymethyl- oder C_{1-5} -Alkoxycarbonylmethylgruppe darstellt,

A eine Bindung, eine Methylen- oder Ethylengruppe,

D eine 1,4-Piperidinylen- oder 1,4-Piperazinylen-Gruppe,
E eine Bindung oder eine geradkettige oder verzweigte C₁₋₃-Alkylengruppe und
F eine Carbonylgruppe, die durch eine Hydroxy- oder C₁₋₅-Alkoxygruppe substituiert ist, bedeuten,
deren Tautomere, deren Stereoisomere und Salze.

5. Folgende tricyclische Azepinderivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1:

- (1) 2-[2-(1-Carboxymethyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-1-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-imidazo[4',5':4,5]benzo[1,2-d]azepin,
- (2) 2-[2-(1-Carboxymethyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-imidazo[4',5':4,5]benzo[1,2-d]azepin,
- (3) 1-Carboxymethyl-2-[2-(1-carboxymethyl-piperidin-4-yl)ethyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-imidazo[4',5':4,5]benzo[1,2-d]azepin,
- (4) 2-[2-(1-Carboxymethyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-1,7-dimethyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-imidazo[4',5':4,5]benzo[1,2-d]azepin,
- (5) 2-[2-(1-Carboxymethyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-oxazolo[4',5':4,5]benzo[1,2-d]azepin

und deren Salze.

6. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5 mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

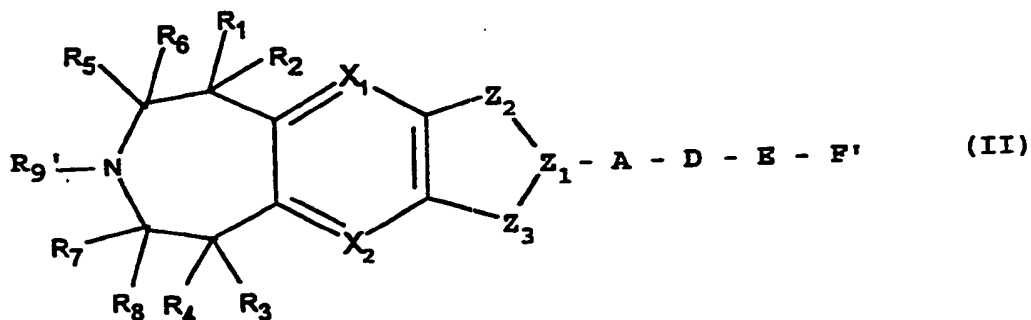
7. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5 oder ein physiologisch verträgliches Salz gemäß Anspruch 6 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

8. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Arzneimittels, das zur Bekämpfung bzw. Verhütung von Krankheiten, bei denen kleinere oder größere Zell-Aggregate auftreten oder Zell-Matrixinteraktionen eine Rolle spielen, geeignet ist.

9. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

10. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß

- a) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R₉ wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert ist und F eine Carboxylgruppe darstellt oder F wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert ist und R₉ ein Wasserstoffatom darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel

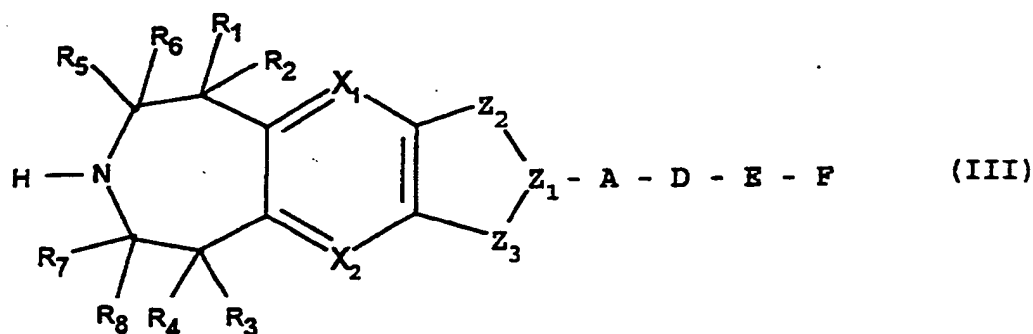


in der
A, D, E, X₁, X₂, Z₁ bis Z₃ und R₁ bis R₈ mit der Maßgabe wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind, daß
F' die für F in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten Bedeutungen besitzt und R₉' einen mittels Hydrolyse,
Behandeln mit einer Säure oder Base, Thermolyse oder Hydrogenolyse abspaltbaren Schutzrest für
eine Iminogruppe oder

R₉' die für R₉ in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten Bedeutungen besitzt und F' eine mittels Hydrolyse,
Behandeln mit einer Säure oder Base, Thermolyse oder Hydrogenolyse in eine Carboxylgruppe über-
führbare Gruppe bedeutet,

mittels Hydrolyse, Behandeln mit einer Säure oder Base, Thermolyse oder Hydrogenolyse in eine
Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₉ wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert ist und F eine
Carboxylgruppe darstellt oder F wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert ist und R₉ ein Wasserstoffatom
darstellt, übergeführt wird oder

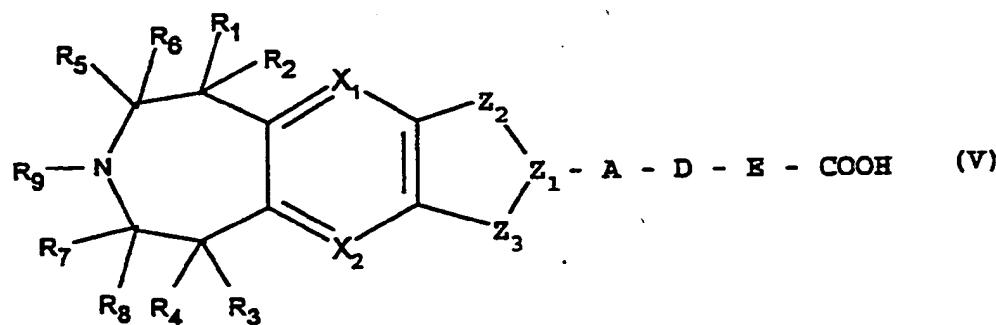
- b) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R₉ eine der bei der Definition
des Restes R₉ in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten gegebenenfalls substituierten Alkyl-, Alkenyl-,
Alkynyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkylalkyl-, Arylalkyl- oder Heteroarylalkylreste darstellt, eine Verbindung
der allgemeinen Formel



in der
A, D bis F, X₁, X₂, Z₁ bis Z₃ und R₁ bis R₈ wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



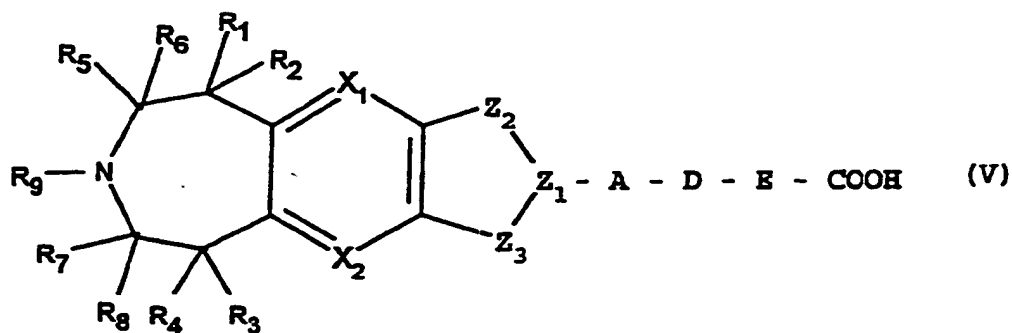
in der
R₁₆ eine C₁₋₈-Alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl- oder C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine Arylgruppe substituierte C₃₋₆-Alkenyl- oder C₃₋₆-Alkynylgruppe, wobei die Alkenyl- und Alkynylgruppe jeweils nicht über den Vinyl- oder Ethinylteil mit dem Stickstoffatom verbunden sein kann, eine Aryl-C₁₋₃-alkyl-, Heteroaryl-C₁₋₃-alkyl-, Hydroxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₃-alkyl-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylcarbonylamino-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkylcarbonylamino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylsulfonylamino-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkylsulfonylamino-C₁₋₃-alkyl-, Cyano-C₁₋₃-alkyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₃-alkyl-, Aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-Gruppe, in denen der Arylteil wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert ist, und
Y₁ eine nukleofuge Austrittsgruppe oder
Y₁ zusammen mit einem benachbarten Wasserstoffatom des Restes R₁₆ ein Sauerstoffatom bedeuten, umgesetzt wird oder
c) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der F eine Carbonylgruppe, die durch eine C₁₋₈-Alkoxy-, Aryl-C₁₋₃-alkoxy- oder R₁₃O-Gruppe substituiert ist, darstellt, eine Carbonsäure der allgemeinen Formel



in der
A, D, E, X₁, X₂, Z₁ bis Z₃ und R₁ bis R₉ wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind, oder deren gegebenenfalls im Reaktionsgemisch hergestellten reaktionsfähigen Derivate mit einem Alkohol der allgemeinen Formel



in der
R₁₇ eine C₁₋₈-Alkoxy-, Aryl-C₁₋₃-alkoxy- oder R₁₃O-Gruppe darstellt, wobei R₁₃ wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert ist, umgesetzt wird oder
d) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der F eine R₁₄CO-O-HCR₁₅-O-CO-Gruppe darstellt, eine Carbonsäure der allgemeinen Formel



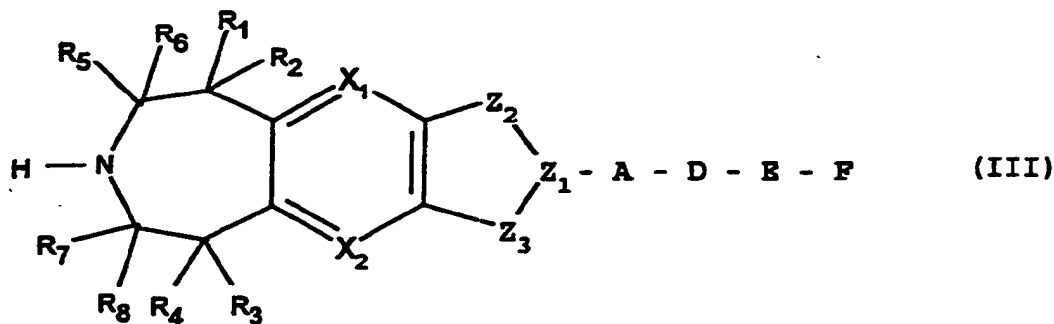
in der
A, D, E, X₁, X₂, Z₁ bis Z₃ und R₁ bis R₉ wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind, mit einer Verbindung
der allgemeinen Formel



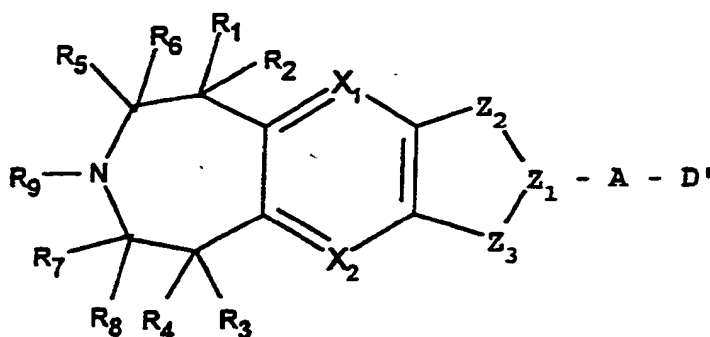
in der
R₁₈ eine R₁₄CO-O-HCR₁₅-Gruppe, wobei R₁₄ und R₁₅ wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt
definiert sind, und

Y₂ eine nukleofuge Austrittsgruppe bedeuten, umgesetzt wird oder

e) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R₉ eine Alkylgruppe mit 2
Kohlenstoffatomen darstellt, die in 2-Stellung durch eine Cyano-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Amino-
carbonyl-, N-Alkylaminocarbonyl- oder N,N-Dialkylaminocarbonylgruppe substituiert ist, eine Verbindung
der allgemeinen Formel



in der
A, D bis F, X₁, X₂, Z₁ bis Z₃ und R₁ bis R₈ wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind,
mit einem Ethylen, das durch eine Cyano-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylamino-
carbonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)aminocarbonylgruppe substituiert ist, umgesetzt wird oder
f) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der D eine gegebenenfalls durch
eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen oder durch eine Arylgruppe substituierte C₅₋₇-Cycloalkylengrup-
pe, in der eine >CH-Einheit durch ein Stickstoffatom ersetzt ist, wobei das Ringstickstoffatom mit
einem Kohlenstoffatom der Gruppe E verknüpft ist, oder eine gegebenenfalls durch eine oder zwei
C₁₋₃-Alkylgruppen oder durch eine Arylgruppe substituierte C₆₋₇-Cycloalkylengruppe, in der zwei
1,4-ständige >CH-Einheiten jeweils durch ein Stickstoffatom ersetzt sind, wobei ein Ringstickstoff-
atom mit einem Kohlenstoffatom der Gruppe A und das andere Ringstickstoffatom mit einem Kohlen-
stoffatom der Gruppe E verknüpft ist, bedeutet, eine Verbindung der allgemeinen Formel

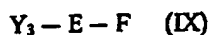


(VIII)

in der

A, X₁, X₂, Z₁ bis Z₃ und R₁ bis R₉ wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind und

D' eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁-3-Alkylgruppen oder durch eine Arylgruppe substituierte C₅-7-Cycloalkylengruppe, in der eine >CH-Einheit durch eine Iminogruppe ersetzt ist, oder eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁-3-Alkylgruppen oder durch eine Arylgruppe substituierte C₆-7-Cycloalkylengruppe, in der die eine der 1,4-ständigen >CH-Einheiten durch ein Stickstoffatom ersetzt ist, wobei dieses Ringstickstoffatom mit einem Kohlenstoffatom der Gruppe A verknüpft ist, und die zweite der 1,4-ständigen >CH-Einheiten durch eine Iminogruppe ersetzt ist, bedeutet, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

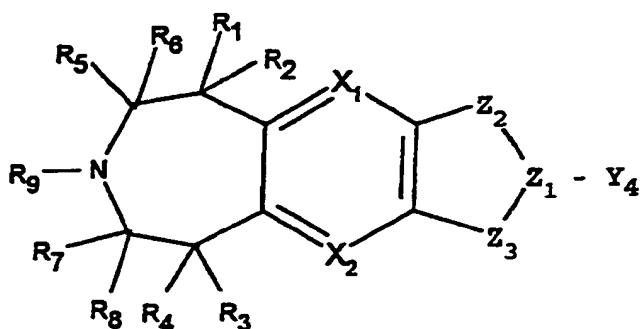


in der

E und F wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind und

Y₃ eine nukleofuge Austrittsgruppe bedeutet, umgesetzt wird oder

g) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der D eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁-3-Alkylgruppen oder durch eine Arylgruppe substituierte C₅-7-Cycloalkylengruppe, in der eine >CH-Einheit durch ein Stickstoffatom ersetzt ist, wobei das Ringstickstoffatom mit einem Methinkohlenstoffatom der Gruppe Z₁ verknüpft ist, oder eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁-3-Alkylgruppen oder durch eine Arylgruppe substituierte C₆-7-Cycloalkylengruppe, in der zwei 1,4-ständige >CH-Einheiten jeweils durch ein Stickstoffatom ersetzt sind, wobei ein Ringstickstoffatom mit einem Methinkohlenstoffatom der Gruppe Z₁ verknüpft ist, bedeutet, eine Verbindung der allgemeinen Formel



(X)

in der

X₁, X₂, Z₁ bis Z₃ und R₁ bis R₉ wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind undY₄ eine nukleofuge Austrittsgruppe bedeutet, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

in der

E und F wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind und D'' eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁-3-Alkylgruppen oder durch eine Arylgruppe substituierte C₅-7-Cycloalkylengruppe, in der eine >CH-Einheit durch eine Iminogruppe ersetzt ist, oder eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁-3-Alkylgruppen oder durch eine Arylgruppe substituierte C₆-7-Cycloalkylengruppe, in der eine der 1,4-ständigen >CH-Einheiten durch eine Iminogruppe und die zweite der 1,4-ständigen >CH-Einheiten durch ein Stickstoffatom ersetzt ist, wobei dieses Ringstickstoffatom mit einem Kohlenstoffatom der Gruppe E verknüpft ist, bedeutet, umgesetzt wird und, gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung enthält, mittels Hydrierung in eine entsprechende gesättigte Ver-

bindung übergeführt wird und/oder
erforderlichenfalls in bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen verwendeter Schutzrest wie-
der abgespalten wird und/oder
5 gewünschtenfalls eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Stereoisomere aufge-
trennt wird und/oder
eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeuti-
sche Anwendung in ihre physiologisch verträgliche Salze übergeführt wird.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65